UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

— ANNEE 1973 — N° ..... —

# CONTRIBUTION A L'ETUDE DU NANISME HYPOPHYSAIRE D'APRES L'ETUDE DE TROIS FAMILLES

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Octobre 1973

PAR

Melle CHITOUR Djohra

Membres du Jury :

PRESIDENT : Mr. B. KHATI, Professeur de Pédiatrie et Puériculture

JUGES : Mr. J. P. GRANGAUD, Maître de Conférences Agrégé, (Pédiatrie et Puériculture)

Mr. J. ELSAIR, Maître de Conférences Agrégé de Physiologie

Mr. C. ZIDANE, Maître de Conférences Agrégé (Histologie et Embryologie)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547002_0012

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

— ANNEE 1973 — N° ..... —

# CONTRIBUTION A L'ETUDE DU NANISME HYPOPHYSAIRE D'APRES L'ETUDE DE TROIS FAMILLES

THESE

**POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le Octobre 1973

PAR

Mlle CHITOUR Djohra

## Membres du Jury :

PRESIDENT : Mr. B. KHATI, Professeur de Pédiatrie et Puériculture

JUGES : Mr. J. P. GRANGAUD, Maître de Conférences Agrégé, (Pédiatrie et Puériculture)

Mr. J. ELSAIR, Maître de Conférences Agrégé de Physiologie

Mr. C. ZIDANE, Maître de Conférences Agrégé (Histologie et Embryologie)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

JE DEDIE CETTE THESE

à ma mère

à mon père

à mes soeurs

à mes frères

à toute ma famille

à tous mes amis.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur B. KHATI

Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir prodigué vos conseils éclairés dans l'élaboration de ce travail.

Nous avons toujours apprécié votre qualité d'éminent clinicien.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu présider le Jury de notre thèse.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé J.P. GRANGAUD

Vous nous avez toujours réservé dans votre service de Pédiatrie de l'Hôpital Parnet l'accueil le plus chaleureux.

Nous sommes très sensibles à votre présence parmi nos Juges.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. ELSAIR

Nous avons beaucoup apprécié l'enseignement que vous nous avez prodigué.

Soyez assuré de notre fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé C. ZIDANE

Nous admirons votre sens de la recherche et la rigueur de votre esprit scientifique.

Nous Nous sommes heureux de votre présence parmi nos Juges.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A TOUS NOS CAMARADES ETUDIANTS

A la mémoire de nos regrettés camarades étudiants :

Salim MERABET

et

Zina BELKADI.

# P R E M I E R E  P A R T I E

# I

# INTRODUCTION

L'insuffisance somatotrope isolée représente 1/6 de l'ensemble des hypopituitarismes de l'enfant. Devant cette affection qui reste relativement rare, il nous a semblé intéressant d'étudier le cas de 10 enfants atteints de nanisme hypophysaire.

Le plan du travail que nous présentons est le suivant :

- Au cours d'une première partie, après de brèves généralités, nous nous efforcerons de montrer que ces dix enfants atteints de nanisme hypophysaire familial présentent une insuffisance isolée en hormone somatotrope.

- Dans une seconde partie, après quelques rappels de génétique, nous essayerons de classer ces nains hypophysaires et de déterminer le mode de transmission de cette tare.

# G E N E R A L I T E S

Il serait intéressant de rappeler ce qu'est le nanisme hypophysaire.

Un certain nombre de troubles peuvent entrainer des nanismes hypophysaires. Au premier rang des causes viennent : les craniopharyngiomes, les adénomes hypophysaires, les malformations ( aplasie, hypoplasie ou ectopie hypophysaire ), les méningites tuberculeuses traitées à la streptomycine, les infiltrations granulomateuses, telle l'histiocytose de Hand Schuller Christian. Mais la majorité des cas sont idiopathiques ( près de 50 % ).

Cliniquement, le nanisme hypophysaire est plus facile à reconnaitre après la puberté. Le rythme de croissance est un bon élément diagnostic. L'hormone somatotrope ( STH ) joue un rôle peu important pendant la vie foetale et la première enfance. C'est vers l'âge de 3 à 4 ans que le retard de croissance se manifeste et s'accentue progressivement pour atteindre entre 8 et 10 ans, le triple de la déviation standard.

Classiquement, le nanisme hypophysaire est harmonieux, ne comportant pas de brachyskélie. Le visage est poupin, les joues sont replettes et le menton exigu; le front bombé, le nez est ensellé à sa base et fin à son extrêmité. La peau est fine et peu colorée. Le timbre de la voix est aigu . Les extrêmités sont petites. A la puberté, les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas en l'absence de traitement. Certains nains hypophysaires présentent des accidents hypoglycémiques au cours de la première enfance. Le développement psychomoteur est habituellement normal, mais il peut être un peu retardé si les épisodes d'hypoglycémie ont été fréquents. Parfois on retrouve une adiposité minime centripète.

L'âge osseux montre un retard de maturation osseuse, proportionnel au retard statural, sans dysgénésie épiphysaire. Au cours de ce travail, la lecture de l'âge osseux, l'âge statural et pondéral s'est faite grâce aux tables d'ENGELBACH, WILKINS et LELONG.

La radiographie du crâne montrera la calcification supra-hypophysaire des cranioparyngiomes ou les modifications de la selle turcique.

Un examen ophtalmologique peut révéler les troubles du fond d'oeil et la modification des champs visuels dûs à la compression tumorale.

Le diagnostic du nanisme hypophysaire se fait véritablement sur la mesure de l'hormone somatotrope plasmatique après stimulation à l'insuline ou de façon moins dangereuse par perfusion intraveineuse à l'arginine.

Il faut rechercher les déficits hormonaux associés par une mesure des hormones gonadotropes et le dosage des hormones sexuelles. Ces mesures n'ont d'intérêt qu'après la puberté.

On peut de même mettre en valeur les insuffisances en cortico-stimuline par la mesure de 17 hydroxycorticoïdes urinaires ou plasmatiques.

Le test à la métopyrone permet d'isoler les troubles purement hypothalamiques.

L'insuffisance en thyréostimuline peut être démontrée par une épreuve de fixation d'Iode 131 très basse.

L'évolution spontanée du nanisme hypophysaire par insuffisance isolée en hormone de croissance varie selon la date du début (37). Mais le retard statural est toujours très sévère et va en s'aggravant d'année en année. L'apparition de la puberté, de règle retar-

dée, s'accompagne d'une accélération temporaire de la croissance, mais surtout d'une accélération de la maturation osseuse qui aboutira à la soudure des cartilages de conjugaison, donc à l'arrêt définitif de la croissance.

En l'absence de traitement, la taille adulte est en moyenne de 1,30 mètre et dépasse rarement 1,40 mètre. L'hormone de croissance hypophysaire d'origine humaine ( HGH ) est actuellement le seul traitement vraiment indiqué, mais son extrême rareté limite le nombre de patients qui peuvent en bénéficier et réduit la posologie utilisable. On l'utilise à la dose de 6 à 10 Unités Internationales par mètre carré de surface corporelle par voie intramusculaire 2 fois par semaine. Avec des doses plus faibles les résultats sont moins bons. Des séries discontinues, 2 mois de traitement suivis d'un mois d'arrêt, permettent une économie d'hormone sans paraitre en diminuer l'efficacité. La vitesse de croissance est en moyenne de 9 cm pour la première année de traitement ( variant selon les sujets de 6 à 12 cm ), puis tend à décroître : 7 cm en moyenne la seconde année, 5 à 6 cm les années suivantes. Les meilleurs résultats enregistrés sont surtout rencontrés chez les enfants les plus jeunes et dans les cas où le déficit en hormone somatotrope est le plus complet.

Au cours du traitement par l'hormone de croissance, l'âge osseux s'accélère moins que l'âge statural puis évolue parallèlement à lui. Les particularités morphologiques liées au déficit somatotrope disparaissent. La tendance à l'hypoglycémie cesse.

L'hormone de croissance bovine n'a aucune utilité et ne doit pas être employée.

Faute de disposer de l'hormone humaine de croissance en quantité suffisante, les essais effectués avec les stéroïdes anabolisants de synthèse les plus faiblement androgéniques offrent une alternative qu'il n'est pas permis de négliger : 2 mois sur 3 par

exemple. Le résultat moyen obtenu pendant la première année de traitement est parfois aussi bon qu'avec l'hormone de croissance humaine.

# CLASSIFICATION DE GILFORD

Nous ébaucherons un bref rappel de l'évolution des idées concernant le nanisme hypophysaire.

Pendant longtemps, le nanisme était considéré comme une curiosité médicale. Les nains étaient définis comme étant des individus de petite taille disproportionnés.

GILFORD, en 1902, crée le terme d'atéliose (69) lequel signifie non parvenu à la perfection qu'il réserva à une variété de nains ayant gardé des proportions corporelles normales et dotés d'une ressemblance physique frappante.

Selon la date d'installation du retard dr croissance, GILFORD subdivisa ces nains ateliotiques en trois groupes :

- le groupe I est celui des sujets petits à la croissance, ce groupe englobe les nanismes intra-utérins décrits plus tard.

- Le groupe II représente la forme la plus commune. Le retard de croissance s'installe peu d'années après la naissance mais sont normaux à la naissance. Ce groupe se subdivise en 2 catégories:

  - groupe II-1 : groupe des nanismes atéliotiques avec maturation sexuelle normale.

  - groupe II-2 : groupe des nanismes atéliotiques avec retard ou absence pubertaire.

- Le groupe III : les individus sont normaux à la naissance mais le retard de croissance se manifeste au milieu de l'enfance ou préadolescence. Ce groupe relève généralement de lésions hypophysaires acquises ( tel qu'un craniopharyngiome ).

Au cours d'une troisième étape, le rôle de l'hypophyse sur la croissance a été mis en évidence par les expériences de CUSHING

qui montrèrent que l'hypophysectomie entravait la croissance. SMITH démontra que la greffe de l'hypophyse la restaurait chez les rats hypophysectomisés. La mise en évidence d'une insuffisance antéhypophysaire chez des sujets d'allure normale mais de petite taille ainsi que les expériences précédentes ont permis de conclure que l'insuffisance hypophysaire était une cause commune de retard statural.

Jusqu'en 1960, on ne pouvait dire qu'il y avait déficit en hormone de croissance que du fait de la coexistence de stigmates de déficit des autres stimulines. Ainsi, seuls les nains avec impubérisme étaient considérés comme nains hypophysaires ceci malgré le rapport de HERVET en 1944 qui signalait l'atrophie de l'hypophyse chez un nain ayant fait sa puberté.

Il a fallu attendre le dosage radio-immunologique de l'hormone somatotrope réalisé en 1962 par UTIGER et ses collaborateurs, pour se rendre compte que le déficit isolé de cette hormone pouvait exister. Ainsi, les nains hypophysaires isolés représentent les nanismes atéliotiques avec maturation sexuelle.

# II

# OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 : B... Abdelaziz

Abdelaziz actuellement âgé de 15 ans, originaire d'Alger, est hospitalisé le 27 Novembre 1966 au Service de Pédiatrie de l'hôpital Parnet, à l'âge de 8 ans pour retard staturo-pondéral.

Dans les antécédents familiaux, on retrouve une notion de consanguinité chez les parents : le père et la mère sont cousins germains ( grand'mère maternelle et paternelle sont soeurs ) et de taille normale. Pas de notion de petite taille chez les ascendants.

Après une gestation et un accouchement normaux Abdelaziz est né à terme, avec un poids de 3kg 500; la taille n'a pas été relevée.

Troisième enfant d'une fratrie de 6. Son jeune frère est également hospitalisé pour nanisme. Seules les deux soeurs sont de taille normale.

Dès l'âge de trois ans, les parents remarquent chez leur enfant un retard de croissance. La notion d'accidents hypoglycémiques n'est pas retrouvée.

Le nanisme est très marqué : Abdelaziz a 8 ans mesure 100cm ( ce qui correspond à un âge statural de 4 ans) et pèse 13kg500 (âge pondéral d'un enfant de 2 ans $\frac{1}{2}$). Il s'agit d'un nanisme harmonieux dont les mensurations segmentaires se répartissent ainsi :

- périmètre crânien = 47 cm
- périmètre thoracique = 51 cm
- périmètre abdominal = 47 cm
- hauteur pubis-sol = 52 cm

Abdelaziz est un enfant éveillé, intelligent, à la peau fine, au front bombé et large, aux mains petites et potelées; aux organes génitaux externes peu développés. Le tronc est le siège d'une obésité.

Le reste de l'examen somatique est pratiquement normal. En particulier, il n'existe pas de déficit des autres stimulines hypophysaires.

L'étude radiologique réalisée dans le but d'évaluer l'âge osseux a révélé que celui-ci correspondait à un âge osseux de 4 ans. Il existait ainsi un net retard d'ossification. A cette époque, l'examen de la selle turcique n'a pas été pratiqué.

Les examens de laboratoire de routine étaient strictement normaux.

Sur la demande des parents, l'enfant quitte le service sans traitement. Il n'est revu que cinq ans après.

Le retard de croissance s'est accentué, une nouvelle hospitalisation est décidée. L'âge chronologique est alors de 13 ans $\frac{1}{2}$; l'âge statural de 6 ans; l'âge osseux compris entre 10 ans $\frac{1}{2}$ et 12 ans.

Les examens radiologiques du crâne montrent une selle turcique de forme normale, de petite taille avec un pont osseux supra-sellaire.

- EXPLORATION BIOLOGIQUE

1°) Paramètres extra-endocriniens :

Taux de glycémie se situe dans les limites de la normale ( 0,92g/l);

Taux de cholestérol total légèrement élevé ( 2,10 g/l)

Le reste des constantes biologiques est normal.

2°) Examens endocriniens

- Le bilan thyroïdien effectué au service d'Endocrinologie montre : - un taux de fixation d'Iode 131 par la thyroïde un peu bas à la 6ème heure (13%), normal à la 24ème heure ( 28%).

- La scintigraphie met en évidence une glande un peu petite mais d'aspect sensiblement normal.

- Le taux de thyroxinémie est normal ( $T_4$= 10 γ).

- Dosage de l'hormone somatotrope

- le dosage statique est bas : 0,7 ng/ml;

- le dosage après stimulation à l'insuline et à l'arginine reste toujours bas, n'excédant pas le taux de 1,4 ng/ml;

- La courbe de secrétion de l'hormone somatotrope est plate ce qui est en faveur d'une insuffisance en hormone de croissance.

| temps en mn | 0 | 10 | 20 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| glycémie g/l | 0,86 | 0,73 | 0,75 | 0,84 | 0,82 | 0,71 | 0,65 | 0,57 | 0,50 | 0,67 |
| H G H ng/ml | 0,7 | 0,4 | 0,4 | 0,6 | 0,6 | 0,3 | 1,1 | 1,1 | 1,4 | 0,8 |

Le diagnostic par déficit en S T H est posé.

Le traitement institué dès lors, fut la Norethandrolone ( Nilevar ), per os, à raison de 2 comprimés par jour et par cure de 3 mois.

En 1973, le gain de taille a été de 8 cm en 14 mois; l'âge osseux se situant entre 10 ans ½ - 11 ans, la voix devenue plus grave, la pilosité pubienne en cours mais les testicules restant peu développés.

OBSERVATION N° 2 : B... Fethi

Fethi, âgé de 5 ans, né à Alger, est hospitalisé en même temps que son frère ainé Abdelaziz, le 27 Novembre 1966 pour retard staturo-pondéral.

Une notion de consanguinité est retrouvée : le père et la mère sont cousins germains ( grand'mères maternelle et paternelle sont soeurs ) et de taille normale.

Fethi est né au terme d'une gestation normale, à la suite d'un accouchement sans aucun incident, le poids de naissance était de 4 kg 500; la taille aurait été normale ( mais nous ne possédons pas de donnée chiffrée ).

Quatrième enfant d'une famille comptant deux filles de taille normale et un frère hospitalisé pour nanisme.

Le début du retard de croissance remonte à l'âge de 2 ans. La notion d'accidents hypoglycémiques n'est pas retrouvée.

Fethi a 5 ans, mesure 92 cm ( âge statural d'un enfant de 2 ans $\frac{1}{2}$ - 3 ans ) et père 10 kg 800 ( ce qui correspond à un âge pondéral de 15 - 18 mois ).

Il s'agit d'un nanisme harmonieux dont les mensurations segmentaires se répartissent ainsi :

- périmètre crânien = 50 cm
- périmètre abdominal = 43 cm
- périmètre thoracique = 46 cm
- hauteur pubis -sol = 44 cm

Fethi est un enfant intelligent, au visage poupin, à la peau fine et souple, au front large, au maxillaire inférieur peu développé, aux organes génitaux externes atrophiés.

Le reste de l'examen physique est normal.

L'examen radiologique pratiqué à cette époque révélait un âge osseux de 4 ans. L'examen de la selle turcique n'ayant pas été fait. Seuls les examens de laboratoire de routine se sont avérés normaux.

Fethi n'est revu que 5 ans après, âgé de 10 ans présentant une taille de 104 cm ( âge statural de 4 ans ). Le poids n'ayant pas été mentionné. L'âge osseux se situant entre 5 et 7 ans.

Les radiographies du crâne montrent une selle turcique de forme et de taille normales.

- EXPLORATION BIOLOGIQUE

1°) Paramètres extra-endocriniens

Taux de glycémie normal : 0,84 g/l.

Taux de cholestérol total: 2 gr /l.

Le reste des constantes biologiques est normal.

2°) Examens endocriniens

- Le bilan thyroïdien montre :
  - des taux de fixation d'Iode 131 sensiblement normaux à la 6ème heure (15%) et à la 24ème heure ( 33%).
  - La scintigraphie met en évidence une glande thyroïde d'aspect normal.
  - Le taux de thyroxinémie est situé dans la zone d'euthyroidie ( $T_4$ = 7 µg ).
- Dosage de l'hormone somatotrope
  - le dosage statique est bas ( 0,5 ng/ml)
  - le dosage après stimulation insulinique et à l'argininine reste bas.

| Temps en mn | 0' | 10' | 20 | 30 | 45' | 60 | 90' | 120' | 150' | 180 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glycémie g/l | 0,75 | 0,41 | 0,17 | 0,26 | 0,37 | 0,37 | 0,40 | 0,39 | 0,37 | 0,50 |
| H G H ng/ml | 0,3 | 0,6 | 1,3 | 1,5 | 0,5 | 0,5 | 2,2 | 1,3 | 0,5 | 0,4 |

La courbe de sécrétion de l'hormone de croissance est plate ce qui est en faveur d'une hyposécrétion en hormone somatotrope. Le diagnostic d'insuffisance en hormone de croissance est ainsi posé.

Le traitement institué fut la Norethandrolone ( Nilevar ) per os, à raison de 2 comprimés par jour et par cure de 3 mois.

En 1973, le gain de taille a été de 8 cm en 14 mois. De plus, on note l'apparition de quelques poils pubiens mais les organes génitaux externes restant peu développés.

OBSERVATION N° 3 : S... Boualem

Boualem, âgé de 26 ans, originaire de Fondouk, frère de Djamila S., présente un nanisme harmonieux.

Dans les antécédents familiaux, une notion de consanguinité chez les parents est retrouvée : le grand'père maternel et la grand' mère pate rnelle sont cousins germains. Les parents sont de petite taille : le père mesure 1,55 m, la mère 1,51 m.

Boualem est né à terme, à la suite d'une gestation et d'un accouchement normaux.

Treisième enfant d'une fratrie de 12 dont 3 soeurs présentent également un retard staturo-pondéral.

Ce retard est important : Boualem a 26 ans, mesure 133 cm ( ce qui correspond à un âge statural de 9 $\frac{1}{2}$ - 10 ans), pèse 25kg800 ( ce qui correspond à un âge pondéral de 8 $\frac{1}{2}$ - 9 ans).

Du point de vue radiologique, la selle turcique est de forme et de taille normales.

L'âge osseux correspond à 20 ans.

Les dosages hormonaux n'ont pas été faits.

D'autre part, Boualem n'a pas suivi de traitement particulier.

OBSERVATION N° 4 : S... Djamila

Djamila S..., âgée de 22 ans, originaire de Fondouk est admise le 11 Février 1972 au Service d'Endocrinologie pour suspicion de nanisme hypophysaire.

Dans les antécédents familiaux, une notion de consanguinité chez les parents est retrouvée : le grand'père maternel et la grand' mère paternelle sont cousins germains. Les parents sont tous deux de petite taille : le père mesure 1,55m, la mère : 1,51 m.

Djamila est née à terme, à la suite d'une gestation et d'un accouchement normaux.

Cinquième enfant d'une fratrie de 12, dont un frère âgé de 25 ans et 2 soeurs âgées respectivement de 12 et 13 ans présentant également un retard staturo-pondéral.

La croissance de Djamila s'est faite normalement jusqu'à l'âge de 6 ans ( date de son entrée à l'école ). Dès cet âge, Djamila s'est vue dépassée sensiblement de taille par sa soeur cadette d'un an. Depuis l'âge de 10 ans, l'étiquette des vêtements achetés est toujours celle de " 10 ans ".

Le retard staturo-pondéral est important : Djamila a 22 ans, mesure 1,17 m ( ce qui correspond à un âge statural de 6 ans $\frac{1}{2}$), pèse 25kg 400 ( ce qui correspond à un âge pondéral de 9 ans ).

Le faciès évoque une physionomie d'enfant au front large et bombant; au maxillaire inférieur peu développé. Depuis 4 mois Djamila est réglée normalement. Les seins sont volumineux, la pilosité pubienne et axillaire présentes.

Le développement psychomoteur est normal : niveau d'instruction ( CEP ). Le reste de l'examen somatique ne révèle aucune anomalie.

Du point de vue radiographique, la selle turcique est de forme et de taille normales. L'âge osseux correspond à 20 ans.

- EXPLORATION BIOLOGIQUE

- Calcémie : 92 mg°/$_{oo}$ - Calcémie : 140 mg/24 h.
- Phosphorémie : 32 mg - Phosphaturie : 0,64 g/24h.
- Test à la Métopirone

17OH - 1er dosage 3,15 mg/24h
2ème dosage 3,2 mg/ 24h
3ème dosage 9,8 mg/ 24h.

- Dosage de FSH : taux = 7 ur
- Taux de la thyroxinémie : normal $T_4$ = 7,8 $\mu$g
- Dosage de l'hormone somatotrope

| Temps en mn | 0 | 10 | 20 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glycémie g/l | 0,65 | 0,36 | 0,12 | 0,29 | 0,29 | 0,39 | 0,55 | 0,70 | 0,65 | 0,70 |
| HGH ng/ml | 1 | 0,8 | 0,9 | 1,1 | 1,1 | 1,3 | 1,3 | 1 | 0,8 | 0,9 |

Le dosage statique est bas : 1 ng/ml.

Après stimulation à l'insuline et à l'arginine le taux de sécrétion d'hormone de croissance reste bas.

La courbe de sécrétion de l'hormone somatotrope reste plate. Ainsi le diagnostic d'Insuffisance en hormone de croissance est posé.

Djamila n'a pas reçu de traitement.

OBSERVATION N° 5 : S... Aïcha

Aïcha âgée de 12 ans, originaire du Fondouk, est suivie en même temps que sa soeur en consultation externe d'endocrinologie pour nanisme hypophysaire.

Dans les antécédents familiaux, une notion de consanguinité est retrouvée chez les parents : ( grand'père maternel et grand'mère paternelle sont cousins germains ) ainsi qu'une notion de petite taille : le père mesure 1,55 m et la mère 1,51 m.

Née à terme, à la suite d'une gestation et d'un accouchement normaux.

Neuvième enfant d'une fratrie de 12 dont 1 frère et 2 soeurs présentent également un retard staturo-pondéral.

C'est vers l'âge de 6 ans que les parents notent chez leur fille un net retard de croissance.

Aïcha a 12 ans, présente une taille de 111,5 cm ( ce qui correspond à un âge statural de 5 ans $\frac{1}{2}$ - 6 ans ) et pèse 22kg 500 ( ce qui correspond à un âge pondéral de 7 - 7 ans $\frac{1}{2}$). Le faciès est éveillé, poupin; le tronc est le siège d'un panicule adipeux; les glandes mammaires sont développées, à l'examen de l'appareil génital, la pilosité pubienne est présente, les règles absentes.

Les radiographies du crâne montrent une selle turcique petite avec un pont osseux suprasellaire. L'âge osseux correspond à 12 ans.

- EXPLORATION BIOLOGIQUE

- Dosage de l'hormone somatotrope

| Temps en mn | 0 | 10 | 20 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glycémie g/l | 0,79 | 0,40 | 0,19 | 0,29 | 0,60 | 0,73 | 0,66 | 0,60 | 0,55 | 0,89 |
| HGH ng/ml | 0,5 | 0,5 | 0,6 | 0,7 | 0,8 | 0,7 | 0,7 | 1,1 | 0,9 | 0,4 |

Le dosage statique est très bas : 0,5 ng/ml.

Le taux d'hormone somatotrope reste bas après stimulation à l'insuline et à l'arginine.

La courbe est plate ce qui est en faveur d'une insuffisance en hormone de croissance.

Le taux de thyroxynémie ainsi que le test à la métapirone n'ont pas été faits.

La notion de traitement est retrouvée.

Aïcha aurait reçu de l'hormone de croissance humaine.

OBSERVATION N° 6 : S... Nacéra

Nacéra, âgée de 13 ans, est suivie en consultation externe du service d'Endocrinologie pour retard staturo-pondéral.

Les parents sont consanguins :( le grand'père maternel et la grand'mère paternelle sont cousins germains ) et de petite taille, le père mesure 1,53 m et la mère 1,51 m.

Huitième enfant d'une fratrie de 12 dont 2 soeurs et 1 frère sont traités pour nanisme hypophysaire.

Née au terme d'une gestation et d'un accouchement sans aucun incident.

L'arrêt de croissance est constaté vers l'âge de 6 ans par les parents.

L'examen physique met en évidence une harmonie morphologique : Nacéra mesure 105 cm ( ce qui correspond à un âge statural de 4 ans $\frac{1}{2}$ - 5 ans) et pèse 16 kg 500 ( ce qui correspond à un âge pondéral de 4 ans -4 ans $\frac{1}{2}$ ).

Enfant éveillée, intelligente, au visage poupin, l'examen génital est pauvre : pilosité et règles absentes. L'examen des autres appareils est normal.

L'étude radiologique du crâne montre une selle turcique de forme normale mais de petite taille. L'âge osseux est de 9 ans.

- EXPLORATION BIOLOGIQUE

- Bilan phosphocalcique

- calcémie : 94 mg/$_{oo}$ - calciurie : 103 mg/24 h
- phosphorémie : 36 mg - phosphaturie : 0,5 g/24 h.

- Dosage de l'hormone somatotrope :

| Temps en mn | 0 | 10 | 20 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 150 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glycémie g/l | 0,59 | 0,29 | 0,22 | 0,22 | 0,11 | 0,43 | 0,50 | 0,40 | 0,51 |
| HGH ng/ml | 0,6 | 0,9 | 0,9 | 0,6 | 0,6 | 0,9 | 1,2 | 1,2 | 0,9 |

- Le taux de base est de 0,6 ng/ml.

- Après stimulation à l'insuline et à l'arginine le dosage de l'hormone de croissance reste bas, ne dépassant pas 1,2 ng/ml.

- La courbe de sécrétion de l'hormone somatotrope est en faveur d'une insuffisance en hormone de croissance.

- Les tests à la métopirone et le bilan thyroïdien n'ont pas été realisés.

Nacéra aurait reçu de l'hormone humaine de croissance.

OBSERVATION N° 7 : A... Bouzid

Bouzid, âgé de 24 ans, résidant à Paris, aîné d'une fratrie de six, présente un nanisme harmonieux comme ses 2 frères et sa soeur Aouaouche.

Dans les antécédents familiaux, une notion de consanguinité est retrouvée chez les parents : le père et la mère sont cousins germains et de taille normale ( père mesure : 1,72 m, la mère 1,57 m ).

Né à terme après une gestation et un accouchement sans complications. Le poids et la taille de naissance avaient été normaux.

Bouzid mesure 127 cm ( ce qui correspond à un âge statural de 8 ans $\frac{1}{2}$ ) et pèse 27 kg100 ( âge pondéral d'un enfant de 9 - 9 ans $\frac{1}{2}$).

Le maxillaire inférieur est hypoplasique, le front large. Le niveau mental est normal. Le reste de l'examen somatique ne révèle aucune anomalie.

Les radiographies du crâne montrent une selle turcique de forme et de dimensions normales.

L'âge osseux se situe entre 17 - 18 ans.

- Le bilan thyroïdien : la scintigraphie montre une glande de taille et de forme normales.

- Le taux de thyroxinémie se situe dans les limites de la normale ( $T_4$= 8,6 $\gamma$/g).

- Le dosage de l'hormone somatotrope n'a pas été réalisé.

Bouzid n'a jamais suivi de traitement. Depuis 2 ans des rides frontales sont apparues.

OBSERVATION N° 1 : A... Aouaouche

Aouaouche, âgée de 20 ans, originaire d'Alger, est admise en Octobre 1969, dans le service d'Endocrinologie pour suspicion de nanisme hypophysaire.

Dans les antécédents familiaux, on retrouve une notion de consanguinité chez les parents ; le père et la mère sont des cousins germains ( la grand'mère paternelle et la grand'mère maternelle sont soeurs ) et de taille normale ( père: 1,72 m, mère : 1,57 m).

Aouaouche est née à terme, après une gestation et un accouchement normaux. Le poids et la taille de naissance ne nous ont pas été précisés, mais ils auraient été dans les limites de la normale.

Troisième enfant d'une fratrie de 6, ses trois frères âgés respectivement de 24 ans, 17 ans et 14 ans présentent également un retard staturo-pondéral. Seule la jeune soeur âgée de 19 ans est de taille normale.

C'est vers l'âge de 5 ans que les parents ont constaté que leur fille ne grandissait pas.

Les signes de ce retard staturo-pondéral sont importants cliniquement : Aouaouche a 20 ans, mesure 126 cm ( ce qui correspond à un âge statural de 8 ans - 8 ans $\frac{1}{2}$) et pèse 31 kg 700 ( ce qui correspond à un âge pondéral d'un enfant de 10 ans $\frac{1}{2}$-11 ans). Les mensurations segmentaires confirment le caractère harmonieux de ce nanisme :

- périmètre thoracique = 68 cm
- diamètre bitrochantérien = 30 cm
- diamètre bihuméral = 29 cm
- hauteur pubis-sol = 68 cm.

Le faciès est poupin, éveillé. La peau est fine, plissant sous les doigts, le front est large, siège de quelques fines rides; le maxillaire inférieur est peu développé. La voix est aiguë, les cheveux lisses et fins. Les mains et pieds sont petits. Le tronc est le siège d'une obésité.

Le développement mammaire s'est fait à l'âge de 16 ans. La pilosité pubienne est apparue à 18 ans, la pilosité axillaire étant absente. Depuis 5 mois Aouaouche est réglée normalement.

Le niveau mental est normal. Le reste de l'examen somatique ne révèle aucune anomalie.

Les radiographies du crâne montrent une selle turcique de forme et de dimensions normales. L'âge osseux est de 16 ans.

A l'examen ophtalmologique : le fond d'oeil et le champ visuel sont strictement normaux.

- EXPLORATION BIOLOGIQUE :

1°) Examens endocriniens

Bilan thyroïdien : la fixation d'Iode 131 par la thyroïde est normale : 21 % à la 6ème heure et 36% à la 24ème heure.

- La scintigraphie thyroïdienne révèle une glande de taille et de forme normales.

- Le taux de thyroxinémie est normal ( $T_4$ = 7,6 $\mu$g).

Le test à la Métopirone s'est avéré positif

| | | | |
|---|---|---|---|
| 17 OH | 1er dosage | :1100 ml | 1,54 mg/24 h. |
| | 2ème dosage | :1350 ml | 7,29 mg/24 h. |
| | 3ème dosage | :1000 ml | 9,6 mg/24 h. |

Dosage du cortisol plasmatique

Taux = 11,5 ng

Dosage de FSH

Taux = 12 UR

Dosage de l'hormone somatotrope

- le dosage statique est bas,
- ce dosage reste toujours bas après stimulation insulinique et à l'arginine.
- La courbe de sécrétion d'hormone de croissance est plate ce qui serait en faveur d'une hyposécrétion en hormone somatotrope.

| Temps en mn | 0 | 10 | 20 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glycémie g/l | 0,82 | 0,32 | 0,22 | 0,32 | 0,41 | 0,42 | 0,66 | 0,56 | 0,66 | 0,60 |
| H G H ng / ml | 0,4 | 0,8 | 1,1 | 0,7 | 0,7 | 0,8 | 0,9 | 1 | 1,1 | 1,2 |

Aouaouche a été traitée à la Norethandrolone (Nilevar) à raison de 1 comprimé par jour du 15ème au 25ème jour du cycle. Aussi le gain de taille a été de 2,5 cm et l'âge osseux étant de 18 ans.

OBSERVATION N° 9 : A... Abdelkader

Le 30 Avril 1970, le jeune Abdelkader, âgé de 17 ans, est hospitalisé pour retard staturo-pondéral.

Les parents sont cousins germains ( grand'mères maternelle et paternelle sont soeurs) et de taille normale ( le père mesure 1,72m et la mère 1,57 m).

Abdelkader est né à terme, après un accouchement normal. Le poids aurait été de 4kg800 et la taille dans les limites de la normale.

Cinquième enfant d'une fratrie de 6 dont 2 frères et une soeur présentent également un nanisme.

Les parents ont constaté,chez leur enfant vers l'âge de 7 ans, un net retard de croissance.

Abdelkader se présente comme un enfant de 7 ans dont la taille est de 1,15m, le poids de 19kg 800 et les mensurations segmentaires :

- périmètre thoracique : 55 cm
- diamètre bitrochantérien : 23 cm
- diamètre bihuméral : 24 cm
- hauteur pubis-sol : 56 cm

Le visage est poupin, la peau fine, la racine du nez légèrement aplatie, les cheveux lisses, les organes génitaux externes sont peu développés : la verge est petite, le testicule droit est en place, par contre le testicule gauche est petit, fibreux, difficilement palpable dans la bourse. Il est à noter une gynécomastie modérée et une obésité tronculaire.

Le développement intéllectuel est normal.

L'étude radiologique du crâne montre une selle turcique légèrement élargie et déformée. L'âge osseux se situe entre 10 - 12 ans.

- EXPLORATION BIOLOGIQUE

- Examens endocriniens :

- Bilan thyroïdien : * la fixation d'Iode 131 est normale à la 6ème heure (43%) et à la 24ème heure (57%).

* la scintigraphie thyroïdienne révèle une glande de taille et de forme normales.

* le taux de thyroxinémie est de 7,2 µg (T4).

- Test à la métopirone

| | | | |
|---|---|---|---|
| 17 OH | 1er dosage | 500 ml | 0 mg/24 h. |
| | 2ème dosage | 1200 ml | 0 mg/24 h. |
| | 3ème dosage | 1750 ml | 3,105 mg/24 h. |

- Dosage du cortisol plasmatique :

Le taux est de 14,2 ng.

- Dosage de l'hormone somatotrope.

| Temps en mn | 0 | 10 | 20 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glycémie en g/l | 0,74 | 0,40 | 0,20 | 0,60 | 0,70 | 0,70 | 0,76 | 0,78 | 0,72 | 0,72 |
| HGH ng/ml | 2;3 | 2 | 1,7 | 1,8 | 1,8 | 2,1 | 2 | 1,8 | 2,3 | 1,7 |

- Le taux de base est bas : 2,3 ng/ml.

- Le dosage de l'hormone de croissance après stimulation insulinique et à l'arginine reste bas.

- Abdelkader a suivi un traitement pendant un an à base d'hormone de croissance puis pendant 7 mois a pris de la noxethandrolone ( Nilevar) per os à raison de 1 comprimé par jour.

Lors du bilan de contrôle fait le 27 mai 1972, on a noté un gain de croissance de 13 cm, une prise de poids de 8kg200 et l'apparition d'une pilosité pubienne. L'âge osseux étant de 12 ans.

OBSERVATION N° 10 : A... Youcef

Youcef, âgé de 14 ans, originaire d'Alger, est admis en Octobre 1969, en même temps que son frère Abdelkader, au service d'Endocrinologie pour suspicion de nanisme hypophysaire.

Une notion de consanguinité est retrouvée chez les parents: père et mère sont cousins germains et de taille normale.

Youcef est né au terme d'une grossesse normale et d'un accouchement sans incident.

Dernier enfant d'une fratrie de 6 dont 2 frères et une soeur présentent un nanisme harmonieux.

Dès l'âge de 7 ans, les parents notent chez leur enfant un retard de croissance.

Youcef mesure 110 cm ( âge statural de 5-5ans $\frac{1}{2}$) pèse 18 kg 400 ( ce qui correspond à un âge pondéral de 5 - 5 ans $\frac{1}{2}$). Il s'agit d'un nanisme harmonieux dont les mensurations segmentaires se répartissent ainsi :

- périmètre thoracique : 54 cm
- diamètre trochantérien : 21 cm
- diamètre bihuméral : 24 cm
- hauteur pubis-sol : 54 cm.

Le faciès est poupin, éveillé, la peau fine, un maxillaire inférieur peu développé; des organes génitaux externes peu développés, la verge est petite ainsi que les testicules, pas de pilosité pubienne.

Le développement psychomoteur ainsi que le reste de l'examen physique sont normaux.

L'examen radiologique du crâne montre une selle turcique de forme et de dimensions normales.

L'âge osseux se situe entre 7 - 8 ans.

- EXPLORATION BIOLOGIQUE

- Examens endocriniens

- Bilan thyroïdien :

- la fixation thyroïdienne à l'Iode 131 est à la limite supérieure de la normale : à la 6ème heure ( 24%) et à la 24ème heure (55%).

- La scintigraphie thyroïdienne révèle une glande arrondie et de taille normale.

- Le taux de thyroxinémie est normal ( $T_4$ = 7,4 µg).

- Test à la Métopirone

Ce test s'est avéré positif.

17 OH
- 300 ml : 1mg /24 h
- 900 ml : 2,88 mg/24h
- 700 ml : 4,55 mg/24 h.

- Dosage du cortisol plasmatique ( taux : 14,2 ng.)

- Dosage de l'hormone de croissance

| Temps en mn | 0 | 10 | 20 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glycémie g/l | 0,74 | 0,26 | 0,10 | 0,17 | 0,43 | 0,36 | 0,62 | 0,52 | 0,40 | 0,60 |
| HGH ng/ml | 0,4 | 0,4 | 0,8 | 1 | 0,7 | 0,5 | 0,8 | 1,2 | 0,9 | 0,9 |

- Le dosage statique est très bas : 0,4 ng/ml.

- Le dosage après stimulation insulinique et à l'arginine reste bas, ne dépassant pas la valeur de 1,2 ng/ml.

- La courbe de sécrétion d'hormone de croissance est plate ce qui est en faveur d'une insuffisance en hormone somatotrope.

Durant un an, Youcef a été soumis à un traitement à base d'hormone de croissance humaine puis a reçu de la noréthandrolone ( Nilevar ) à raison de 1 comprimé par jour pendant 7 mois.

Ainsi, le gain de taille a été de 15 cm ½ en 2 ans. L'âge osseux étant de 11 ans.

# ETUDE DES COURBES DU TEST INSULINE - ARGININE

La sécrétion hormonale hypophysaire se fait sous le contrôle de l'hypothalamus. Ce dernier produit un certain nombre d'hormones connues : les releasing factors qui agissent directement sur l'antéhypophyse. Le releasing factor responsable de la sécrétion de l'hormone humaine de croissance ( STH ou HGH ) est le GHRF.

L'hormone somatotrope est une protéine constituée par une seule chaine polypeptidique dont le monomère, de poids moléculaire 21500 contient 188 acides aminés.

L'évaluation indirecte de la sécrétion de l'hormone somatotrope (37) a longtemps utilisé pour critères : l'hypophosphatémie, l'absence de remontée de la glycémie après injection d'insuline, l'absence d'élévation des acides gras non estérifiés du plasma au cours du jeûn mais ces critères ont dû être abandonnés.

L'hypoglycémie à jeûn est un bon argument en faveur de l'insuffisance hypophysaire mais ne suffit pas à assurer le diagnostic.

Le dosage de la somatomédine ou facteur de sulfatation a permis de reconnaitre les premiers cas d'insuffisance isolée en hormone somatotrope. Plus difficile que le dosage radio-immunologique, mais il est fort précieux puisque le facteur direct de l'allongement des cartilages de conjugaison n'est pas l'hormone somatotrope mais la somatomédine produite dans le foie à partir de l'hormone de croissance (STH) ou sous l'effet de celle-ci.

Les difficultés de ce dosage et son imprécision sont telles qu'il ne peut être effectué que de façon limitée.

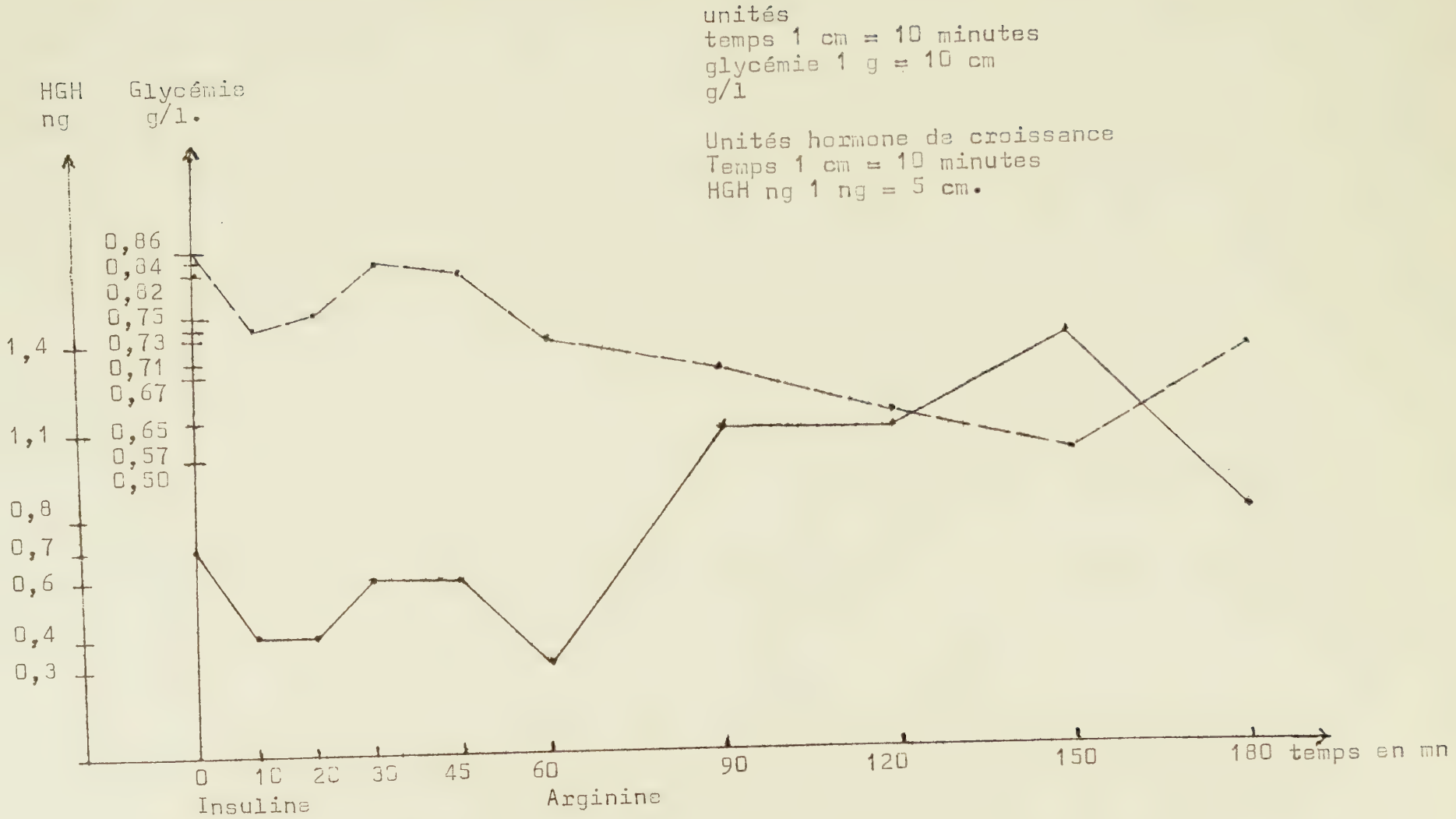
La mesure des effets métaboliques de l'hormone de croissance humaine peut dans les cas douteux apporter une confirmation indirecte du déficit somatotrope.

La technique à laquelle nous avons eu recours dans le service pour poser le diagnostic d'insuffisance en hormone de croissance, a été celle du dosage radio-immunologique de l'hormone somatotrope ( décrite par UTIGER et ses collaborateurs en 1962) avec épreuves de stimulation à l'insuline et arginine.

En 1963, ROTH et ses collaborateurs (69) préconisent le test de stimulation de la sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance crée par l'hypoglycémie insulinique. Ces épreuves sont pratiquées le matin, à la suite d'un jeûn de 15 heures, après injection intraveineuse d'insuline ordinaire à la dose de 0,10 unité par kilogramme de poids corporel. Les prélèvements sont pratiqués à 0, 10, 20, 30, 45, 60 minutes.

En 1966, MERIMEE montre que l'arginine stimule la libération de l'hormone de croissance. Les épreuves de stimulation sont réalisées après un jeûn de 15 heures, par une perfusion de chlorydrate d'arginine à la dose de 0,5 g par kilogramme de poids corporel pendant les 30 premières minutes. Les prélèvements sont effectués toutes les demi-heures.

Au cours de ces épreuves de stimulation à l'insuline et arginine, on enregistre les valeurs maxima ou "pic" d'hormone somatotrope plasmatique.




B ... Abdelaziz - Test Insuline Arginine

TEST INSULINE - ARGININE ( B. Abdelaziz )

Courbe de glycémie :

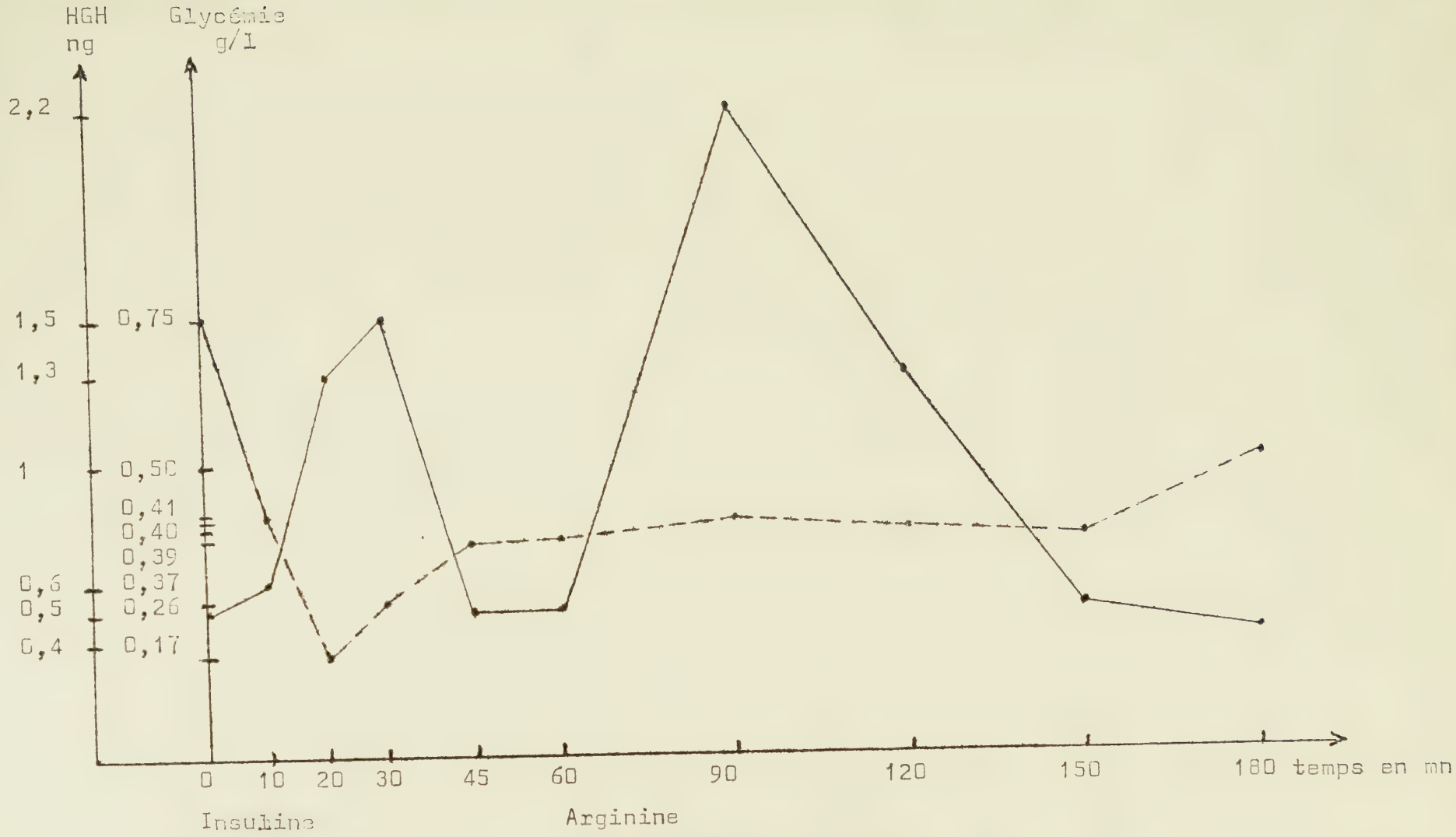
- La glycémie à jeûn est de 0,86 g/l.
- Légère chute de la glycémie à 0,73 g/l après injection d'insuline.
- Chute rapide de la glycémie après stimulation à l'arginine.

Courbe de sécrétion d'hormone somatotrope :

- Le dosage statique est bas ( 0,7 ng/ml )
- Le taux de sécrétion d'hormone de croissance s'abaisse à 0,4 ng/ml entre la 10ème et 20ème minute, puis s'élève à 0,6 ng entre la 30ème et 45 ème minute après stimulation à l'insuline.
- La courbe atteint une valeur maxima de 1,4 ng à la 150ème minute après stimulation à l'arginine.

Conclusion :

- Hypoglycémie insulinique.
- Hyposécrétion d'hormone de croissance après stimulation à l'insuline et arginine.




B. Fethi – Test Insuline – Arginine

TEST INSULINE ARGININE ( B... Fethi ).

Courbe de glycémie :

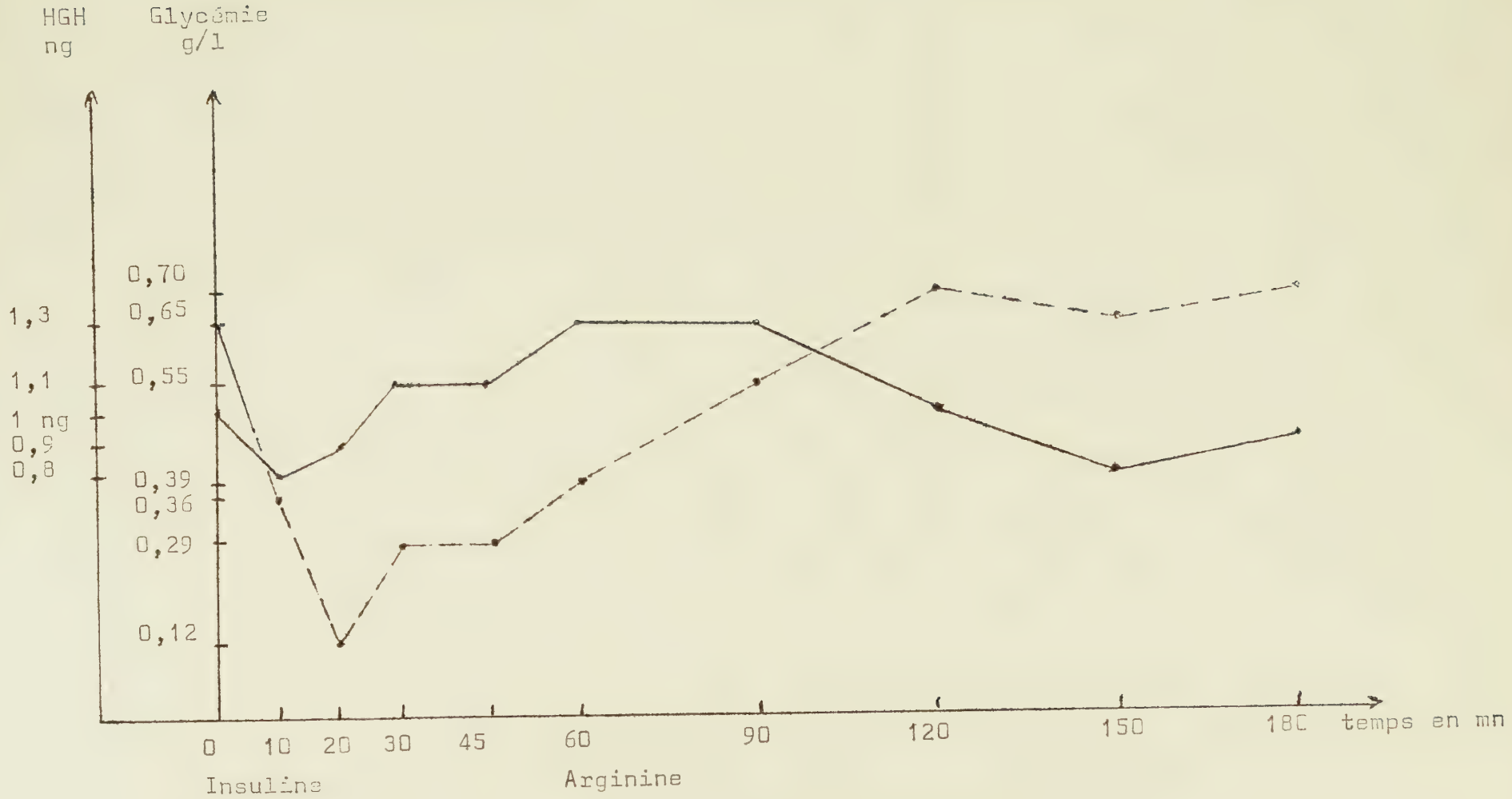
- La glycémie à jeûn est de 0,75 g/l.
- Rapide chute de la glycémie ( à 0,17 g/l) après injection d'insuline avec remontée très lente à 0,37 g/l à la 45ème minute.
- La courbe reste plate après stimulation à l'arginine.

Courbe de sécrétion d'hormone somatotrope :

- Le dosage statique est très bas ( 0,5 ng/ml).
- Légère sécrétion d'hormone de croissance atteignant la valeur 1,5 ng à la 30ème minutes après stimulation à l'insuline.
- La stimulation à l'arginine élève le taux de sécrétion d'hormone de croissance à 2,2 ng à la 90ème minute .

Conclusion :

- Hypoglycémie rapide après injection d'insuline. Pas de remontée de la glycémie au taux initial.
- Hyposécrétion d'hormone somatotrope après stimulation à l'insuline et arginine.




S... DJAmila - Test Insuline Arginine

TEST INSULINE ARGININE ( S... Djamila )

Courbe de glycémie :

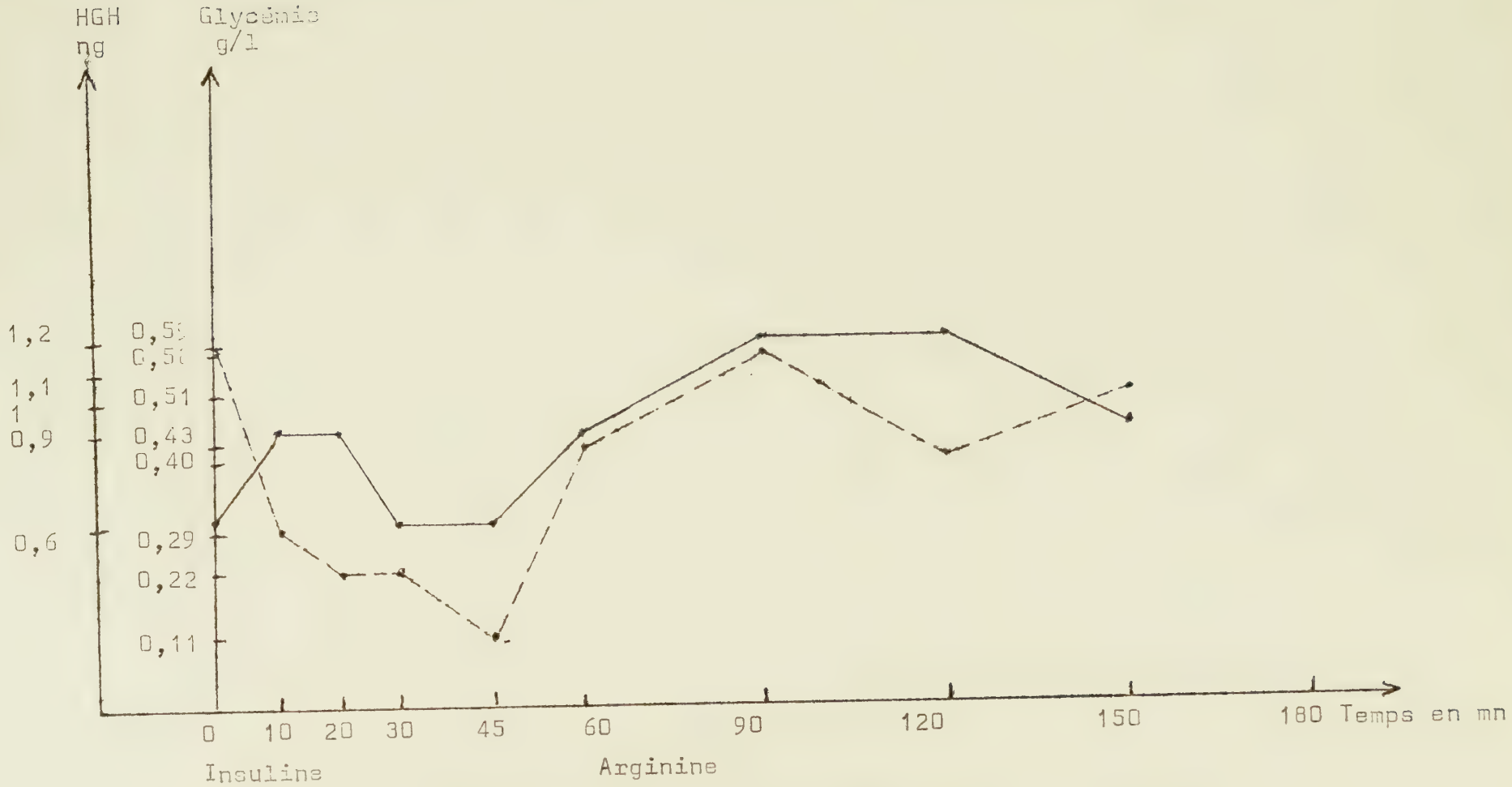
- La glycémie à jeûn est basse : 0,65 g/l.
- Chute rapide de la glycémie à 0,12 g/l à la 20 ème minute avec remontée lente, après injection d'insuline.
- A la 180ème minutes, la courbe de glycémie atteint un pic de 0,70 g/l après stimulation à l'arginine.

Courbe de sécrétion d'hormone somatotrope :

- Le dosage statique est de 1 ng/ml.
- Après stimulation à l'insuline, le taux de sécrétion d'hormone de croissance s'élève à 1,3 ng/ml, ceci à la 60 ème minute.
- Après stimulation à l'arginine, la sécrétion d'hormone somatotrope se fait en plateau jusqu'à la 90ème minute puis décroit rapidement pour atteindre la valeur de 0,8 ng à la 150ème minute.

Conclusion :

- Hypoglycémie rapide après insuline avec remontée lente.
- Hypersécrétion d'hormone somatotrope après stimulation à l'insuline et arginine.




S... Nacéra - Test Insuline arginine

TEST INSULINE ARGININE ( S... Nacéra )

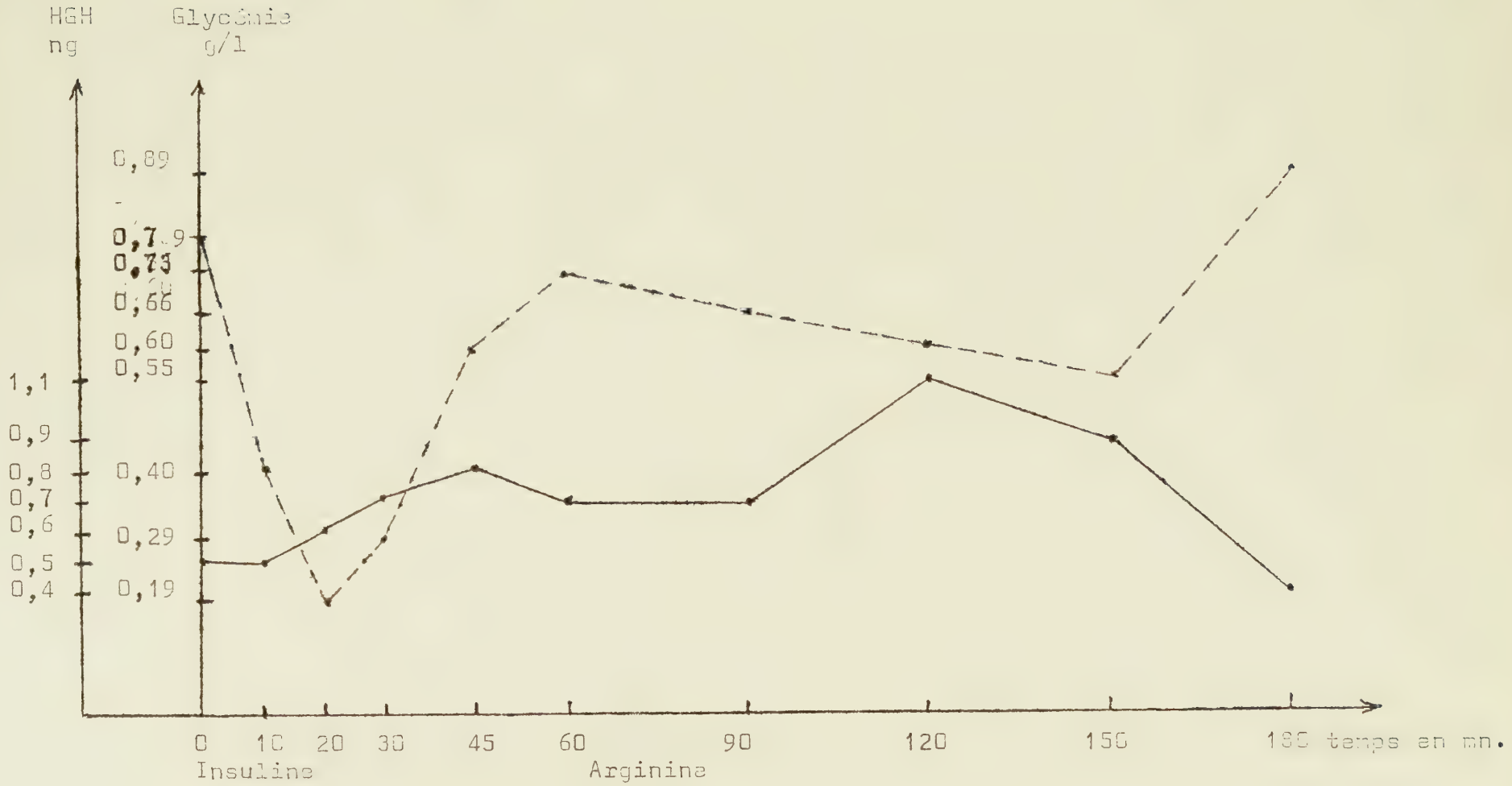
- La glycémie à jeûn est très basse : 0,59 g/l.
- Hypoglycémie progressive après injection d'insuline atteignant la valeur de 0,11 g/l à la 45ème minute .
- Après stimulation à l'arginine, les taux de glycémie restent inférieurs au taux de base.

Courbe de sécrétion d'hormone somatotrope :

- Le dosage statique est bas ( 0,6 ng/ml).
- Après stimulation insulinique, les taux de sécrétion d'hormone somatotrope atteignent 0,9ng entre la 10ème et 2.ème minute .
- La sécrétion d'hormone de croissance se fait en croissant pour atteindre un plateau entre la 90ème et 120 ème minute (1,2 ng) après stimulation à l'arginine.

Conclusion :

- Hypoglycémie insulinique
- Hypersécrétion d'hormone somatotrope après stimulation insulinique et à l'arginine.




S. Aïcha - Test Insuline arginine

TEST INSULINE ARGININE ( S... Aïcha )

Courbe de glycémie :

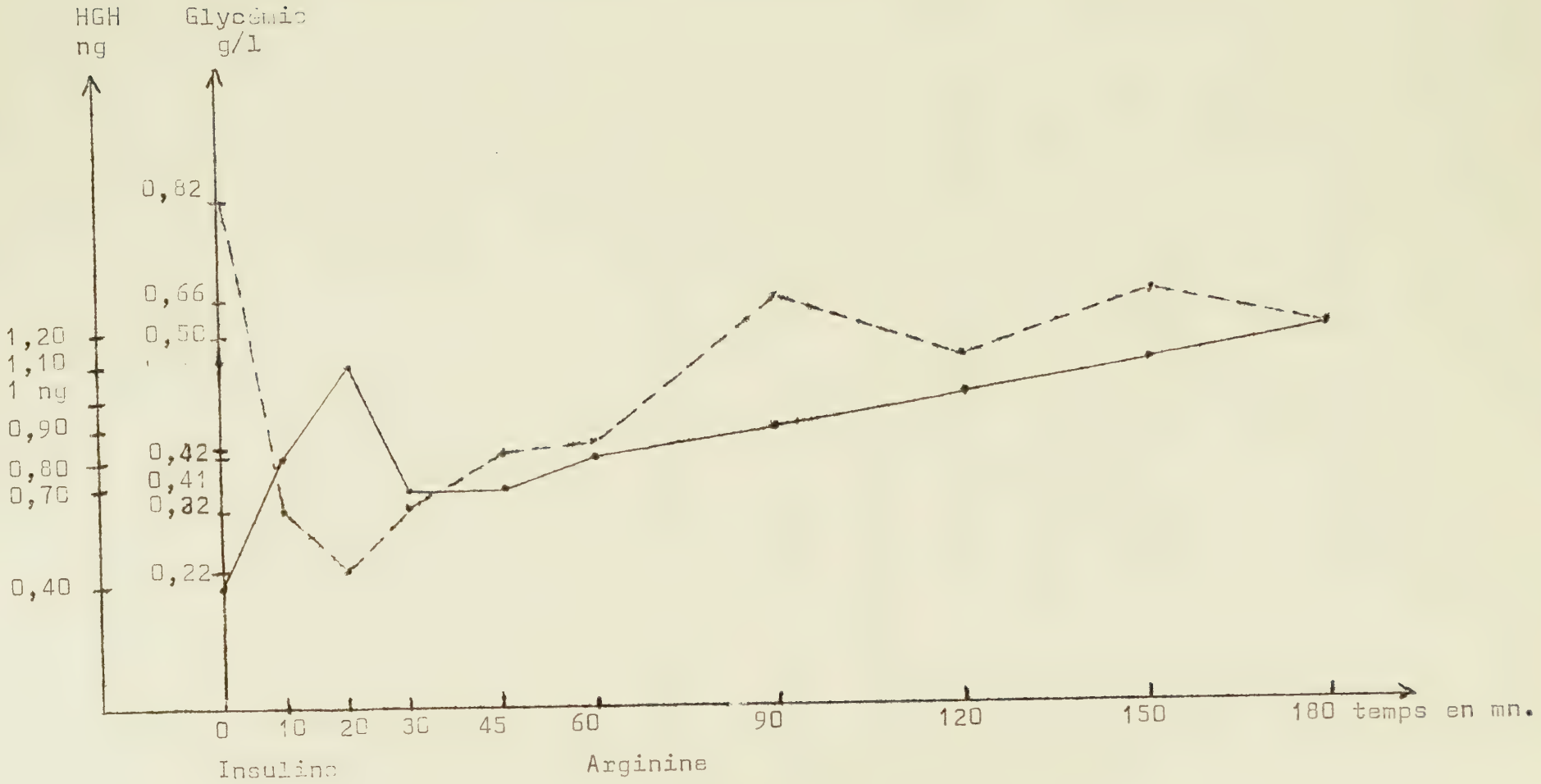
- Le taux de glycémie à jeûn : 0,79 g/l.
- Hypoglycémie insulinique ( à 0,19 g/l) avec remontée progressive.
- Après stimulation à l'arginine, on note une chute de la glycémie vers la 150ème minute à un taux de 0,55 g/l puis une remontée à un taux de 0,89 g/l à la 180ème minute .

Courbe de sécrétion d'hormone somatotrope :

- Le taux de base est bas : 0,5 ng/ml.
- Légère remontée du taux de sécrétion d'hormone de croissance après stimulation insulinique.
- La courbe de sécrétion d'hormone somatotrope atteint la valeur de 1,1 ng vers la 120ème minute après stimulation à l'arginine.

Conclusion :

- Hypoglycémie insulinique
- La courbe de sécrétion d'hormone somatotrope est plate après stimulation à l'insuline et arginine.




A. Aouaouche - Test Insuline - Arginine

TEST INSULINE ARGININE ( A... Aouaouche )

Courbe de glycémie :

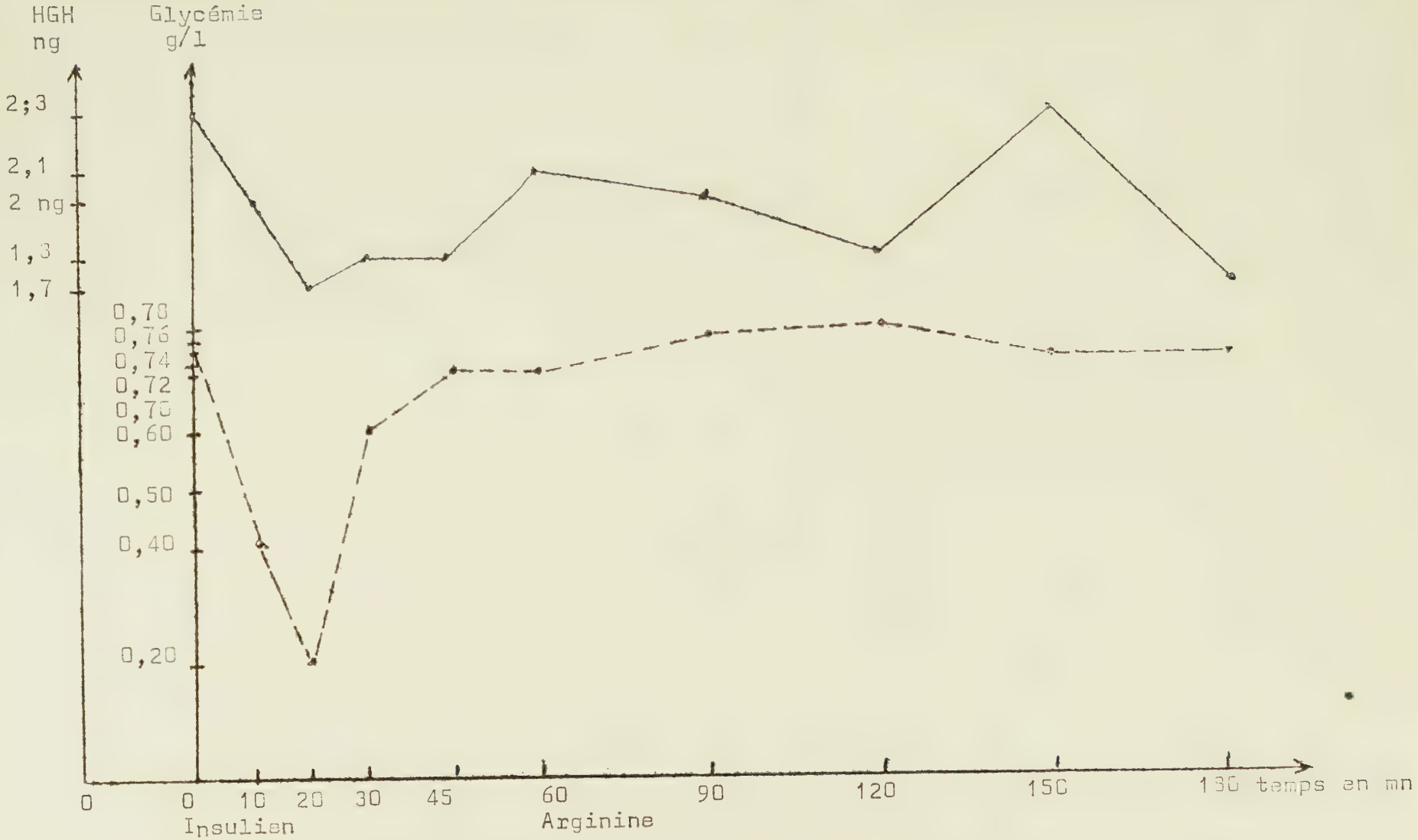
- Taux de glycémie à jeûn : 0,82 g/l .
- Hypoglycémie insulinique rapide et prolongée.
- Après stimulation à l'arginine, les taux de glycémie n'atteignent pas la valeur initiale.

Courbe de sécrétion de l'hormone somatotrope :

- Le taux de base de l'hormone somatotrope est très bas ( 0,4 ng/ml)
- Légère élévation à 1,1 ng/ml après stimulation à l'insuline.
- Les taux de sécrétion de l'hormone de croissance ne dépassent pas la valeur de 1,2 ng/ml après stimulation à l'arginine.

Conclusion :

- Hypoglycémie rapide et prolongée après stimulation à l'insuline.
- Hyposécrétion d'hormone de croissance après stimulation à l'insuline et arginine.




A. Abdelkader - Test Insuline arginine

TEST INSULINE ARGININE ( A... Abdelkader )

Courbe de glycémie :

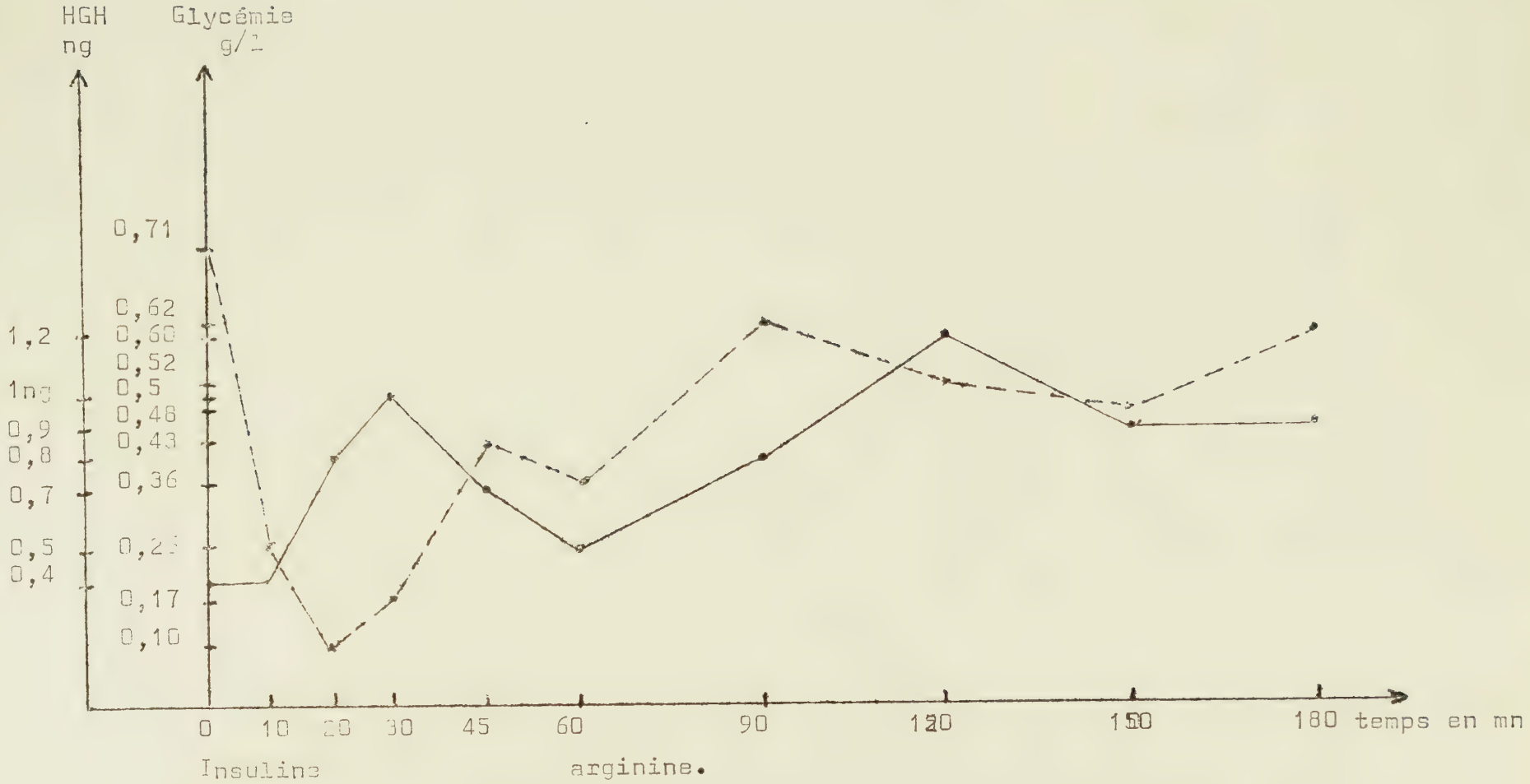
- Taux de glycémie à jeûn : 0,74 g/l.
- Hypoglycémie insulinique à la 20 ème minute à 0,20g/l avec remontée rapide à des taux voisins du taux de base à la 45ème minute .
- Après stimulation à l'arginine, la glycémie s'élève à 0,78 g/l à la 120ème minute .

Courbe de sécrétion d'hormone somatotrope :

- Le dosage statique est de 2,3 ng/ml.
- Chute de la sécrétion d'hormone somatotrope après stimulation insulinique (1,7 ng/ml)
- La sécrétion d'hormone de croissance ne dépasse pas le taux de 2,3 ng après stimulation à l'arginine ceci à la 150ème minute .

Conclusion :

- Hypoglycémie insulinique avec légère élévation de la glycémie après arginine.
- Pas de réponse après stimulation à l'insuline et arginine en ce qui concerne l'hormone somatotrope.




A. Youcef - Test insuline arginine.

TEST INSULINE ARGININE ( A... Youcef )

Courbe de glycémie :

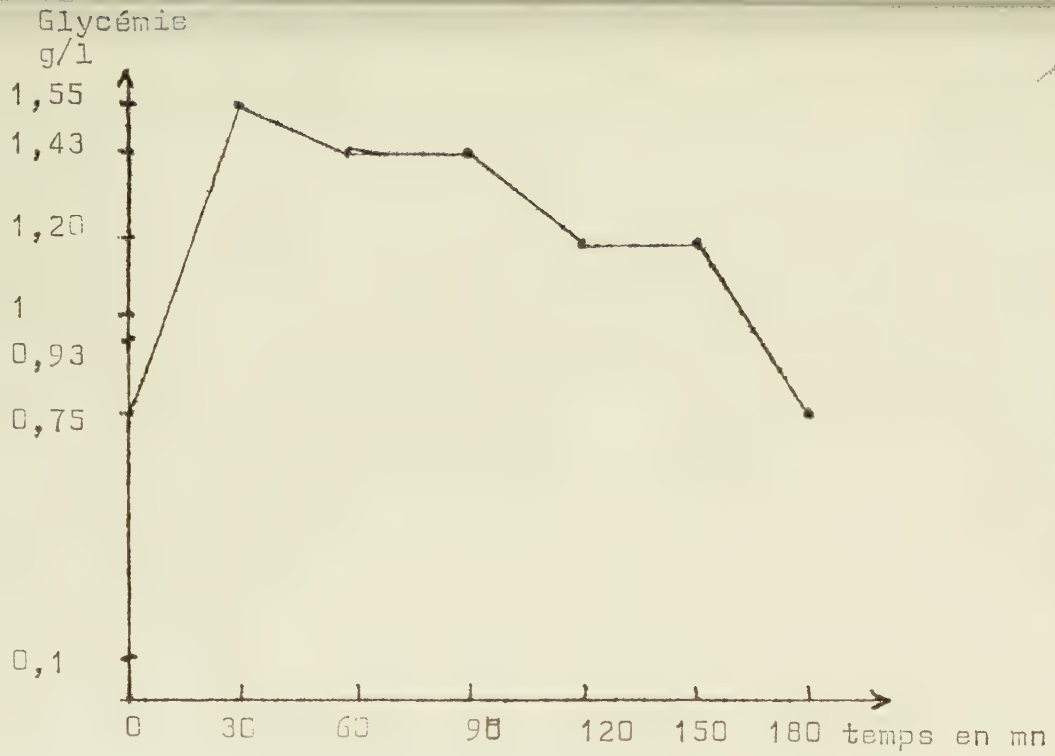
- Taux de glycémie à jeûn : 0,74 g/l.
- Rapide chute de la glycémie (0,10 g/l) après stimulation à l'insuline.
- Pas de retour de la glycémie après arginine.

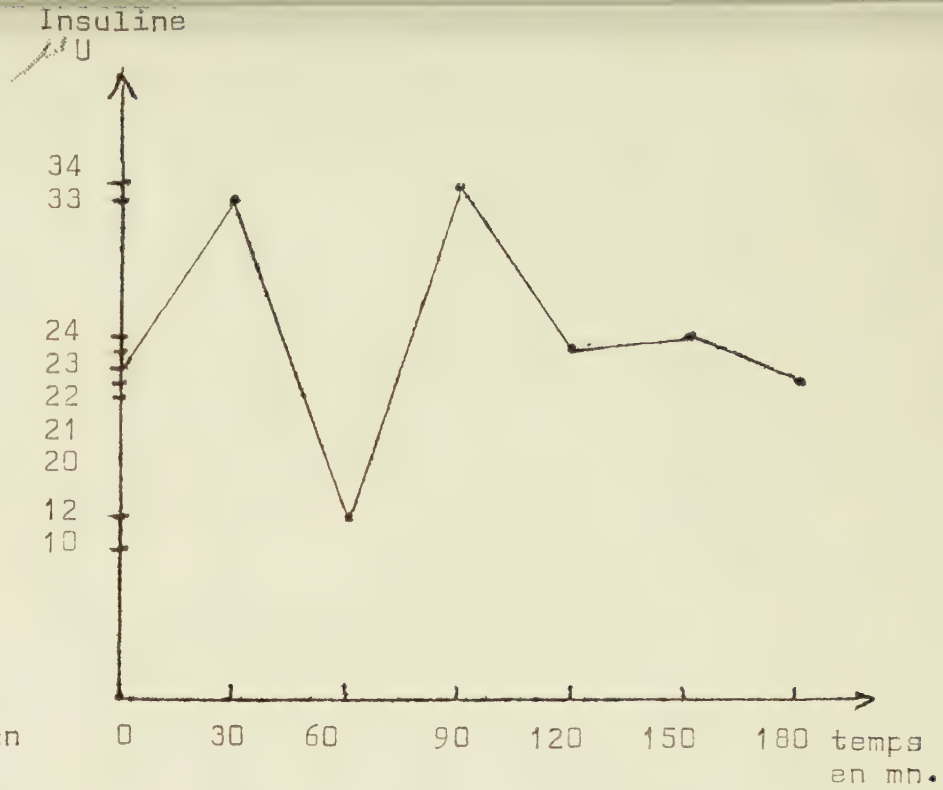
Courbe de sécrétion de l'hormone somatotrope :

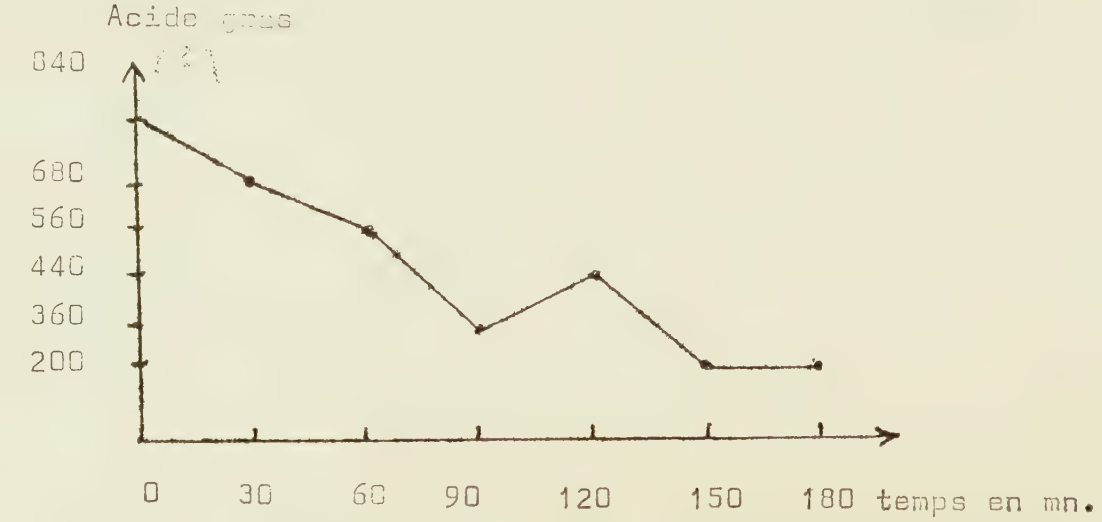
- Le dosage statique est très bas : 0,4 ng/ml.
- Légère remontée à 1 ng/ml après injection d'insuline.
- La valeur maxima ne dépasse pas 1,2 ng/ml après stimulation à l'arginine ceci à la 120ème minute .

Conclusion :

- Hypoglycémie rapide et prolongée après injection d'insuline.
- Hyposécrétion d'hormone de croissance après stimulation à l'insuline et arginine.

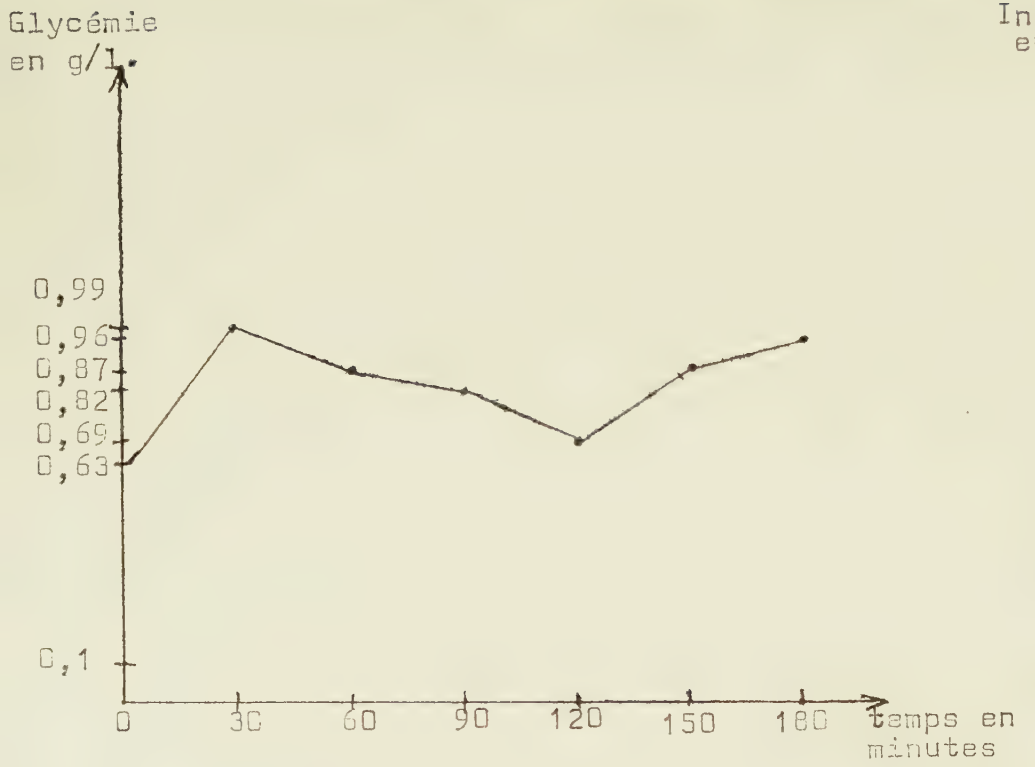


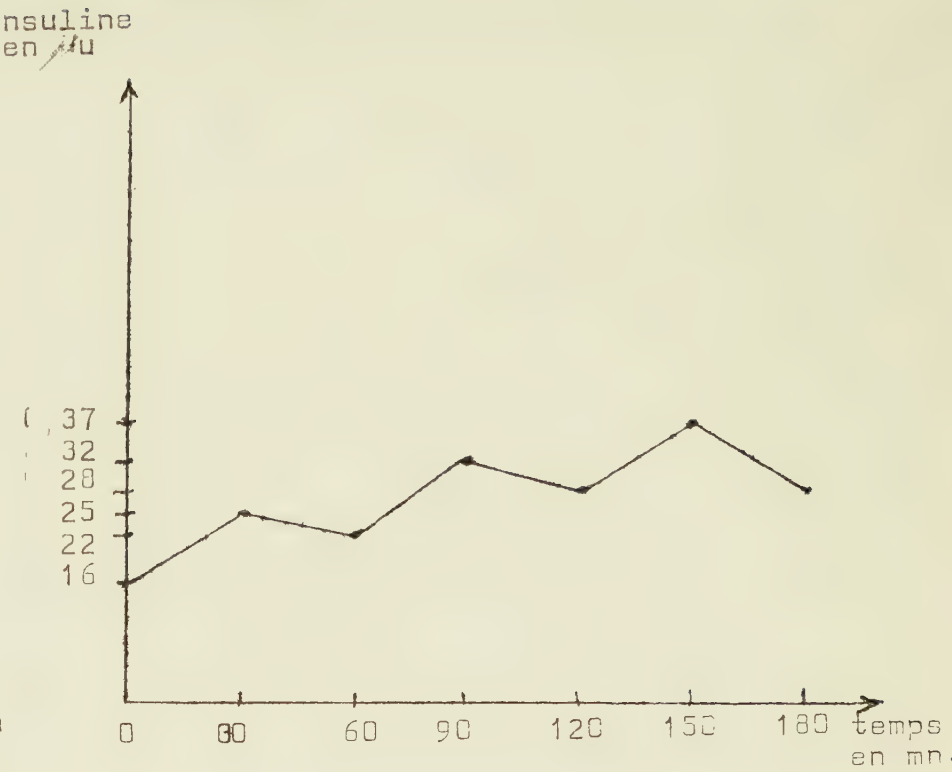



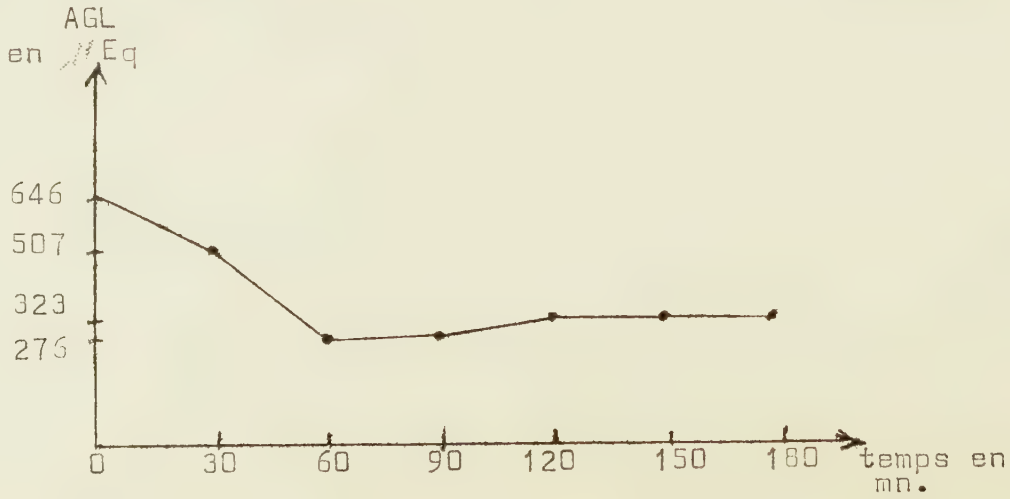




S... Djamila

Hyperglycémie provoquée.




A... Aouaouche

Hyperglycémie provoquée

# RESUME

| Nom | Age réel | Taille | Poids | Age Statur. | Age Pond. | Age osseux | Morphol. hypophys. | Thyroide | Surrén. | Gonades | Remarques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A.B. | 24 ans | 127 cm | 27,1 kg | 8 ans ½ | 9-9½ ans | 18 ans | N | T4=8,6 g N | | Pub = 17 ans | |
| A.A. | 20 ans | 126 cm | 32 kg | 8-8ans ½ | 10 ½ 11 ans | 16 17ans | N | T4:7,6 g N | Corti: 11.5 Métop. +1,64 7,29 9,6 | FSH: 12 ur Pub : 17 ans | Règles à 18 ans |
| A.Ab | 17 ans | 115 cm | 19,8 kg | 6 ans | 6-6½ ans | 10-12 ans | Selle turcique | T4:7,2 g N | Corti. 14,2 Metop. + C C 3,1 | | |
| A. Y. | 14 ans | 110 cm | 18,4 kg | 5-5½ ans | 5-5½ ans | 7 -8 ans | N | T4:7,4 g N | Cortis. 14,2 Métop.+ 0,51 2,85 4,55 | | |
| S.Dj | 22 ans | 117 cm | 25,41 kg | 6ans ½ | 9 ans | 20 ans | N | T4:7,8 g N | Synac:+ 24ng-46,6 Metop. 3,15-3,2 9,8 | FSH:7ur Pub:17 ans | R:19 ans. |
| S.Aï | 12 ans | 111 cm | 22,5 kg | 5½-6 ans | 7-7½ ans | 12 ans | Selle turcique petite | | | | |
| S. N | 13 ans | 105 cm | 16,5 kg | 4½-5 ans | 4-4½ ans | 9 ans | petite taille | | | | |
| S.B. | 26 ans | 133 cm | 24,8 kg | 9½-10 ans | 8½-9 ans | 20 ans | N | | | | |
| B.A. | 8ans | 100 cm | 13,950 | 4ans | 2ans½ | 4 ans | N selle | T4:10 g turcique | | | |
| B.F. | 5 ans | 92 cm | 10,8 kg | 2½-3 ans | 15-18 mois | 4 ans | N | T4:7 g N | | | |

| Noms | Dosage statique ng/ml | Taux maxima d'HGH après insuline | Taux maxima d'HGH après arginine |
|---|---|---|---|
| A. Aouaouche | 0,4 | 1,1 | 1,2 |
| A. Abdelkader | 2,3 | 1,7 | 2,3 |
| A. Youcef | 0,4 | 1 | 1,2 |
| S. Djamila | 1 | 1,3 | 1,3 |
| S. Nacera | 0,6 | 0,9 | 1,2 |
| S. Aïcha | 0,5 | 0,8 | 1,1 |
| B. Abdelaziz | 0,7 | 0,4 | 1,4 |
| B. Fethi | 0,5 | 1,5 | 2,2 |

Taux d'hormone somatotrope.

Des observations des trois familles que nous venons d'exposer, certains points communs sont à noter :

- le retard statural est très tôt constaté chez nos patients entre 2 et 3 ans dans la famille B..., à 6 ans chez les enfants S... entre 5 et 7 ans dans la famille A...

- le poids et la taille à la naissance étaient normaux.

- dans les trois familles, A..., B..., S... existent des frères et soeurs indemnes de l'affection.

- l'atteinte est indépendante du sexe puisque l'on retrouve une proportion de quatre filles atteintes pour six garçons.

- l'absence d'accidents hypoglycémiques.

- la consanguinité : les parents de nos patients sont tous consanguins. C'est ainsi que dans la famille A... et B..., le père et la mère sont cousins germains. Dans la famille S..., c'est le grand' père maternel et la grand'mère paternelle qui sont cousins germains.

- les ascendants sont d'apparence normale. Seule une notion de petite taille est retrouvée dans la famille S...où le père mesure 1,55 m et la mère 1,51 m.

- à l'exploration biologique, notamment au dosage radio-immunologique de l'hormone somatotrope, les taux d'hormone se sont révélés très bas, les autres fonctions hypophysaires étant normales.

- l'injection d'insuline a entrainé une hypoglycémie rapide et prolongée, mal tolérée particulièrement par deux de nos patients. La remontée de la glycémie se fait très lentement n'atteignant pas les valeurs enregistrées à jeûn.

- les dosages statiques de l'hormone somatotrope se sont avérés très bas. De même après stimulation à l'insuline et arginine les dosages restent bas. Les taux d'hormone de croissance enregistrés après perfusion d'arginine sont légèrement plus élevés que ceux enregistrés après injection d'insuline.

- le test d'hyperglycémie provoquée pratiqué chez deux de nos malades a révélé un hypoinsulinisme.

- les épreuves d'hypoglycémie insulinique, les dosages de l'hormone somatotrope après épreuves de stimulation ont permis de poser le diagnostic d'insuffisance en hormone somatotrope.

Devant ces caractères cliniques et biologiques, nous pouvons affirmer que nos patients présentent un nanisme hypophysaire familial résultant d'une insuffisance isolée en hormone somatotrope.

# DEUXIEME PARTIE

# CONSIDERATIONS GENETIQUES

# I

# RAPPEL BREF DE GENERALITES

Gregor MENDEL en 1866, en cultivant des pois dans le jardin de son couvent de Brünn, découvrit les lois fondamentales de l'hérédité qui portent aujourd'hui le nom de lois mendeliennes. De ses expériences d'hybridation, MENDEL tira un certain nombre de conclusions : les deux caractères lisse et ridé qui proviennent de l'un et de l'autre parent coexistent chez la plante hybride, mais un seul se manifeste, le caractère lisse, que MENDEL appelle dominant par rapport au caractère ridé qui est récessif, c'est-à-dire dominé (44).

La transmission des caractères héréditaires peut se faire sur le mode dominant - un caractère dominant se définit comme un caractère reconnu chez les hétérozygotes, c'est-à-dire les indvidus qui ont deux gènes différents correspondant au même caractère - un individu atteint d'une maladie dominante a au moins l'un de ses parents atteints et transmet l'anomalie à la moitié de ses enfants. La répartition des enfants atteints est indépendante du sexe.

Ainsi est définie l'hérédité autosomique dominante. Les autosomes étant les chromosomes non sexuels.

La transmission des caractères héréditaires peut également se faire sur le mode récessif. Le gène récessif, pour qu'il exerce ses effets il faut qu'il existe à l'état double, qu'il soit présent sur les deux éléments de la paire chromosomique.

Un individu atteint d'une maladie récessive :

- descend presque toujours de 2 parents dont l'apparence est normale,
- a quelquefois des frères et des soeurs qui sont atteints de la même maladie,
- a presque toujours des descendants dont l'apparence est normale,

- quand il a une descendance tarée, a en moyenne des enfants tarés et des enfants sains en proportions égales,

- quand il se marie avec une partenaire atteinte de la même maladie, il n'a que des descendants malades,

- il est fréquemment issu d'un mariage consanguin,

Plusieurs de ces notions sont parfois négatives telle l'absence de la tare dans l'ascendance et dans la descendance. La notion d'un mariage consanguin dans l'ascendance manque très souvent même dans l'éventualité d'une maladie rare.

# FORMES ETIOLOGIQUES DE L'INSUFFISANCE ISOLEE EN HORMONE DE CROISSANCE

Les déficits somatotropes isolés se répartissent en deux groupes : les formes familiales et les formes sporadiques (37).

Les cas familiaux de l'insuffisance isolée en hormone de croissance se répartissent eux-mêmes en deux types selon que le taux de l'hormone de croissance radio-immunologiquement dosable est bas ou au contraire élevé.

Les formes familiales avec taux bas de l'hormone de croissance sont de fréquence variable selon la population. Leur aspect clinique est celui d'un nanisme hypophysaire typique à début très précoce. Les accès d'hypoglycémie y sont fréquents au cours de la première enfance.

L'étude génétique de l'ensemble des observations publiées montre qu'il s'agit d'un groupe hétérogène dans lequel figurent quelques cas à transmission autosomique récessive qui ont été groupés sous le nom d'atéliose. La plupart de ces hypopituitarismes héréditaires ont un déficit isolé en hormone de croissance. Leur puberté quoique retardée de plusieurs années s'effectue normalement. A l'âge adulte, la fertilité est normale : la grossesse est possible. Seul le nanisme (120 -140 cm) devenu microskèle après la soudure des cartilages de conjugaison témoigne de l'insuffisance hypophysaire (atéliose asexuelle). Quelques uns ont au contraire un déficit gonadotrope associé au déficit en hormone de croissance et demeureront impubères (atéliose sexuelle).

Les formes familiales avec taux paradoxalement élevé en hormone somatotrope ont été observées chez les israélites orientaux. Elles ont les caractères cliniques évidents du nanisme hypophysaire. Le dosage de l'hormone somatotrope dans le plasma fournit des chiffres normaux ou paradoxalement élevés dans les conditions basales avec une réponse médiocre aux épreuves de stimulation (insuline, arginine) et de freinage (glucose ).

Cependant, le taux de somatomédine ou facteur de sulfatation bas, et la réponse métabolique positive aux injections d'hormone de croissance humaine exogène confirmant qu'il s'agit bien d'un nanisme hypophysaire. Le traitement par l'hormone de croissance humaine n'y détermine parfois qu'une accélération faible et temporaire de la croissance. Les autres fonctions hypophysaires sont normales. On a pu considérer qu'il s'agit d'un trouble congénital de l'hormonogénèse hypophysaire, aboutissant à la sécrétion d'une hormone de croissance biologiquement inactive bien que capable de réagir avec les anticorps antihormone de croissance humaine. Il parait aujourd'hui plus probable qu'il s'agit d'un défaut périphérique de la formation de somatomédine malgré une sécrétion d'hormone de croissance normale. Quoiqu'il en soit, il paraît actuellement légitime de rapprocher cette affection des insuffisances isolées en hormone de croissance.

Les formes sporadiques et apparemment idiopathiques de l'insuffisance isolée en hormone somatotrope semblent en France beaucoup plus fréquentes que les formes familiales. Encore n'est-on pas certain, lorsque l'enfant atteint appartient à une fratrie peu nombreuse qu'il ne puisse s'agir d'une forme familiale à transmission récessive. A la différence des hypopituitarismes dits idiopathiques, intéressant plusieurs stimulines antéhypophysaires qui atteignent surtout les garçons et succèdent très souvent à une anoxie néonatale, les hypopituitarismes idiopathiques ne comportant qu'un déficit isolé en hormone somatotrope, frappant également les deux sexes, et la plupart des enfants qui en sont atteints, ont eu une naissance normale. Le début du retard de croissance est souvent moins précoce que dans les formes familiales. La morphologie est moins caractéristique, surtout si le début a été tardif. L'hypoglycémie de la première enfance y est fréquente dans certaines séries, rares dans d'autres. Un déficit en hormone thyroïdienne ou en ACTH peut secondairement s'associer au déficit inital en hormone somatotrope (STH ).

# FORMES GENETIQUES DE L'INSUFFISANCE ISOLEE EN HORMONE DE CROISSANCE

Deux formes génétiques de l'insuffisance isolée en hormone de croissance ont été décrites. Ainsi :

- Le type I des atéliotiques sexués est le plus commun des types, à hérédité autosomale récessive. Ces sujets développent une peau ridée et une voix typique des nains hypophysaires (68).

Biologiquement, ils ont une intolérance au glucose. L'insulinopénie se rencontre après une ingestion glucosée et une injection d'arginine. Cette insuffisance en insuline semble être en relation directe à une insuffisance en hormone de croissance car la réponse à l'insuline retourne à la normale après un traitement en hormone de croissance.

Après l'injection d'insuline, le type I prolonge l'hypoglycémie. L'injection d'hormone de croissance aboutit à une élévation rapide de la concentration plasmatique en acides gras libres.

Un traitement prolongé en hormone de croissance aboutit à une rétention azotée et de croissance.

Ainsi le type I est représenté par :

- une insuffisance en insuline,
- une hypoglycémie prolongée après insuline,
- une peau ridée,
- une transmission sur le mode autosomique récessif.

Le type II est le type le plus rare. Les nains sont normalement proportionnés mais n'ont pas de peau ridée ni de voix particulière que l'on voit chez les nains hypophysaires.

Bien que la majorité des cas de type II soit sporadique, plusieurs familles ont été observées chez lesquelles des membres atteints des deux sexes se rencontrent au cours des générations successives suggérant une hérédité autosomale dominante.

Le type II a une réponse élevée en insuline pour l'ingestion glucosée et l'injection arginée à la fois; une intolérance au glucose. Ces sujets sont résistants à une injection en insuline.

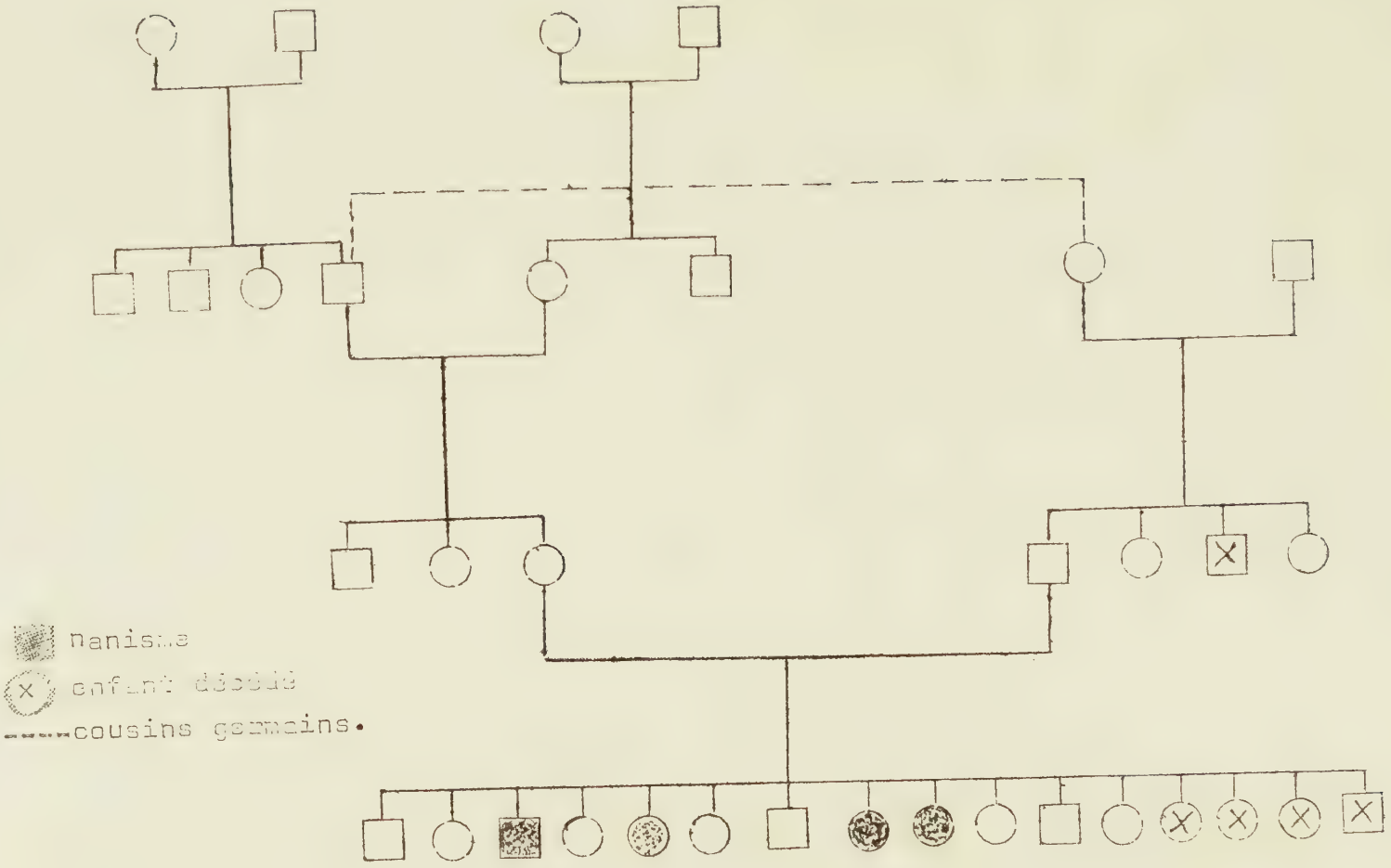
L'injection d'hormone de croissance chez ce type n'augmente pas la concentration plasmatique en acides gras libres et leur réponse à l'insuline initialement élevée pour l'hormone somatotrope ne change pas. Ils semblent être résistants à l'insuline et l'hormone de croissance à la fois.

Le type II est caractérisé par :

- un hyperinsulinisme,
- une résistance à l'insuline,
- une peau non ridée,
- une transmission sur le mode autosomique dominant.

# ETUDE GENETIQUE DES TROIS FAMILLES

FAMILLE S...



FAMILLE S...

1°) L'étude de l'arbre généalogique de cette famille, nous a permi de faire certaines remarques :

- les parents sont consanguins,
- des 16 enfants issus de cette union, 4 sont décédés. 8 sont normaux et les 4 autres enfants présentent un nanisme hypophysaire, ce qui représente une proportion de 25% d'enfants tarés.

2°) Le retard de croissance s'est manifesté vers l'âge de 6 ans. Les accidents hypoglycémiques ne sont pas retrouvés.

3°) Les caractères physiques du nanisme sont nets et frappants et les caractères sexuels secondaires sont présents chez 3 d'entre eux. La peau s'est ridée chez Djamila et Boualem.

4°) Sur le plan biologique, le dosage de l'hormone somatotrope s'est avéré extrêmement bas. Les autres fonctions hypophysaires se sont révélées normales.

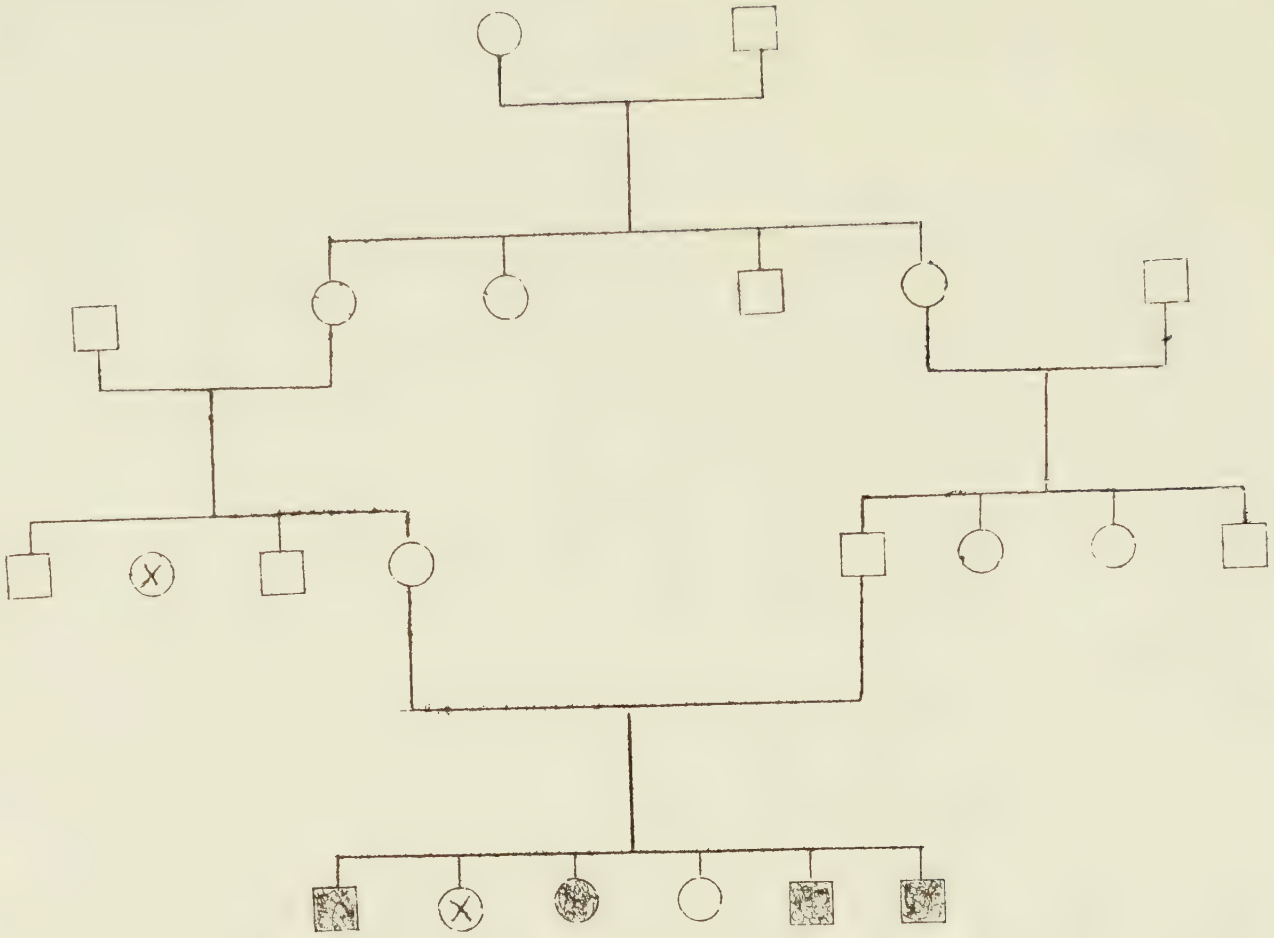
Nous avons noté par ailleurs, après hyperglycémie provoquée un hypoinsulinisme ( ceci chez Djamila) et une hypoglycémie prolongée après insuline.

En résumé : selon la classification de GILFORD, nos 4 patients se situeraient dans le groupe II-1 des atéliotiques sexués.

Le chiffre de 25% d'enfants atteints de nanisme hypophysaire au sein de cette famille signifie que la transmission de cette tare se fait sur le mode autosomique récessif.

Ainsi, ces 4 enfants présentent une insuffisance isolée en hormone somatotrope, se transmettant sur le mode autosomique récessif et appartiennent du point de vue génétique au type I des atéliotiques sexués.

FAMILLE A...



FAMILLE A...

Nous suivrons le même plan pour les trois familles :

1°) De l'étude généalogique, il est à noter :

- les parents sont cousins germains et de taille normale,
- les ascendants sont d'apparence normale,
- Six enfants sont issus de cette union dont quatre présentent un retard staturo-pondéral qui s'est manifesté entre l'âge de 6 et 7 ans,

Ainsi, la proportion d'enfants atteints de nanisme hypophysaire est 66 %.

2°) Les caractères physiques du nanisme sont retrouvés, de même les caractères sexuels secondaires. De fines rides frontales sont apparues chez Bouzid et Aouaouche.

3°) La fonction somatotrope seule est atteinte. Le dosage radio-immunologique a révélé une hyposécrétion en hormone somatotrope.

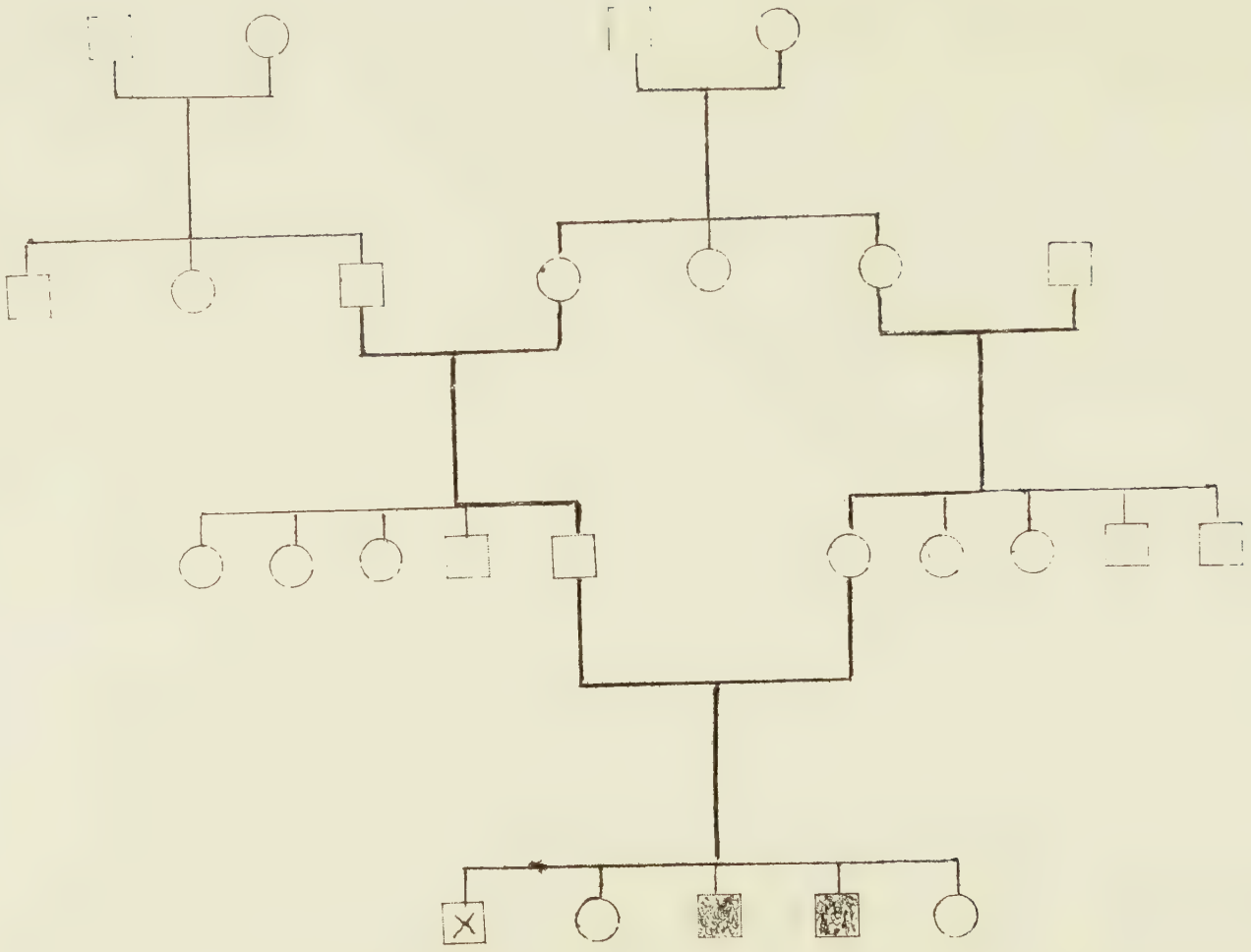
- L'hypoglycémie insulinique est prolongée,
- un hypoinsulinisme est retrouvé chez Aouaouche.

En résumé : Les enfants de cette famille appartiennent au groupe II-1 des atéliotiques sexués, ceci d'après la classification de GILFORD.

Le pourcentage des enfants tarés est élevé, évalué à 66% ( soit plus de la moitié des enfants). Ce chiffre dépasse nettement celui décrit au cours de l'hérédité dominante.

Il s'agit là d'une forme familiale avec insuffisance isolée en hormone somatotrope et dont le mode de transmission semble se faire sur le mode dominant.

FAMILLE B...



FAMILLE B...

1°) Comme dans les cas précédemment étudiés, la notion de consanguinité est également retrouvée ici. En effet, les parents sont cousins germains. Les enfants issus de cette union, sont au nombre de 5 dont 2 présentent un nanisme hypophysaire. Ainsi, la proportion d'enfants tarés est de 40 %.

2°) A l'examen physique, les caractères du nanisme hypophysaire sont nets : les caractères sexuels secondaires présents.

3°) Le retard de croissance s'est manifesté vers 3 ans pour Fethi et 5 ans pour son frère ainé Abdelkader.

4°) Les courbes de sécrétion de l'hormone somatotrope sont plates.

L'hypoglycémie insulinique est prolongée.

En résumé : Fethi et Abdelkader appartiennent au groupe II-1 des atéliotiques sexués et présentent une incuffisance isolée en hormone de croissance dont le mode de transmission est dominant.

# TROISIEME PARTIE

# CONCLUSION

De l'étude des trois familles que nous venons d'exposer, certaines constatations seraient intéressantes à faire.

Les enfants dont le retard staturo-pondéral a été constaté au cours de l'enfance, entre l'âge de 3 et 7 ans, sont tous atteints de nanisme hypophysaire familial.

Biologiquement, le dosage radio-immunologique de l'hormone somatotrope pratiqué s'étant révélé très bas après stimulation à l'insuline et arginine, nous a permis de poser le diagnostic d'insuffisance en hormone somatotrope. Les autres fonctions antéhypophysaires explorées chez la plupart de nos patients se sont avérées normales.

Selon la classification de GILFORD, ces dix nains hypophysaires se situeraient dans le groupe II-1 des atéliotiques sexués.

Le mode de transmission du nanisme hypophysaire se fait sur le mode autosomique récessif pour l'une des familles étudiées. Par contre, pour les deux autres familles, le mode de transmission se fait sur le mode autosomique dominant. Ces deux modes de transmission ont été décrits au cours de la littérature.

Sur le plan thérapeutique, l'administration de l'hormone humaine de croissance et très récemment l'utilisation des stéroïdes anabolisants de synthèse les plus faiblement androgéniques, ont nettement amélioré la croissance staturale de ces enfants puisque l'on enregistre des gains de taille allant de 8 cm en 14 mois à 13 cm en 19 mois.

En résumé, il s'agit là de trois formes familiales avec insuffisance isolée en hormone de croissance se transmettant pour l'une d'entre elles sur le mode autosomique récessif et pour les deux autres sur le mode autosomique dominant.

# B I B L I O G R A P H I E

1 - AUBERT L., ARROYO H., DETOLLE, FRANCHIMONT P.
Nanisme hyposomatotrophique de l'un des deux jumeaux.
An. Endocr.(Paris) Janv.-Fév.1972,33, n°1, 40,(Bibliogr)

2 - AVELANGE J., MARCHETTI J., MOLLET E. et BOULANGE M.
Le mécanisme de l'hypervasopressinisme des nains hypophysaire. Recherche sur la responsabilité de l'insuffisance thyroïdienne.
Rev. Franç.Endocr., nov.-déc.,1971, 12, n°6, 503-513 (Bibl

3 - BACHELOT C. (Mme)
Action de l'hormone de croissance humaine (HGH) sur le nanisme hypophysaire (Etude basée sur les 30 observations publiées dans la littérature et 3 observations personnelle
Lyon Med. 13 Oct. 1963, n°41, 650-651.

4 - BURGER H.L. et Coll.
Nanisme hypophysaire. Exéprience préliminaire avec l'hormone de croissance humaine.
Med. J. Australia, 15 av. 1967, 54, n°15, 739-742 (Biblio).

5 - CANLORBE P. et Coll.
Traitement des nanismes hypophysaires par les anabolisants de synthèse.
Sem. Hôp. Paris.

6 - CANLORBE P., JOB J.C., BORNICHE P. et BADER J.C.
Essai de traitement du nanisme hypophysaire par des anabolisants de synthèse.
Ann. Péd. (Suppl. Sem. Hôp.Paris) 2 Oct.1969, 45, n°39/10 2390/P. 590-2402/P. 602, 6 tabl. (Bibliog).

7 - CANLORBE P. et Coll.
Traitement des nanismes hypophysaires par les anabolisants de synthèse.
Ann. Péd. 2 Déc. 1972, 19; n°12, 839-851, 12 fig. (Biblio).

8 - CHAUSSAIN J.L.
Mise en évidence d'anticorps antihormone thyréotrope (HTSH) dans le plasma de certains nains hypophysaires.
Arch. Franç. Péd.Juin-Juil. 1972, 29, n°6, 667-668.

9 - CORVILAIN J., ABRAMOW M. et WOLTER R.
Traitement chronique d'une naine hypophysaire par l'hormone de croissance humaine.
Acta clin. Belg. 1964, 19, n°5, 339-345 (Biblio).

10 - CZERNICHOW P. et Coll.
Variation des taux plasmatiques de somathormone au cours du sommeil chez l'enfant normal et dans les retards staturaux avec insuffisance rénale chronique ou avec insuffisance somatotrophique.
Arch. Franç. Péd. 1972, 29, n°10, 1033-1041(Biblio).

11 - DAMLAMIAN N.
A propos de deux nouvelles observations de nanisme hypophysaire avec troubles du métabolisme de l'eau.
Thèse Paris, mai 1953, 84 pp. Fig. Tabl. et dépl.

12 - DAUGHADAY W.H. et PARKER M.L.
Mesure du facteur de sulfation comme moyen de diagnostic du nanisme pituitaire.
J. of End. Juil 1963, 23, n°7, 638-650, 5 tabl. (Biblio).

13 -DEFRANOUX A., JUTISZ M., JEROME H. et JOB J.C.
Etude des effets de l'hormone de croissance humaine chez un sujet atteint de nanisme hypophysaire.
Ann. Endocr. Juil-Août 1965, 26, n°4, 501-512(Bibliog).

14 - ELSAIR J.
Etudes des acides gras libres du plasma dans le nanisme hypothalamo-hypophysaire non traité et traité par l'hormone de croissance.
Rev. Franç. et Clin. Biol. Déc. 1963, 8, n°10, 1000-1008(Bibl).

15 - ELSAIR J., GERBEAUX S., DARTOIS A.M. et ROYER P.
Effets de l'hormone de croissance dans le nanisme hypothalamo-hypophysaire I. Etude des actions métaboliques de l'hormone de croissance humaine.
Rev. Franç. Et Clin. Biol. Mars 1964, n°3, 187-306, 9 fig. (Bibliogr).

16 - ELSAIR J., VAIREL E., GERBEAUX S., DARTOIX A.M. et ROYER P.
Effets de l'hormone de croissance dans le nanisme hypothalamo-hypophysaire. II - Etude des actions métaboliques de nouvelles préparations d'hormone de croissance bovine partiellement hydrolysée.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol.Juin-Juil. 1964, 9, n°6, 614-624 ( Bibliog).

17 - ELSAIR J.
Etude des actions de l'hormone de croissance humaien sur la croissance à long terme de 8 sujets atteints de nanisme hypophysaire.
Tunisie méd. Mai-Juin 1967, 45, n°3, 187-199 ( Bibliogr).

18 - ELSAIR J.
Etude des actions d'une nouvelle préparation d'hormone de croissance bovine partiellement hydrolysée sur la croissance à long terme de 16 sujets atteints de nanisme hypophysaire.
Tunisie Med. Juil-Août 1967, 45, n°4, 275-293 (Bibliog).

19 - ELSAIR J., BENMILOUD M., MAZOUNI M., ABDELMOUMENE R. et DENINE R.
Activités comparées de l'hormone de croissance humaine et de la noréthandrolone administrées seules ou en association sur la croissance de 3 enfats atteints de nanisme hypothalamo-hypophysaire, et d'un enfant présentant une petite taille physiologique.
Arch. Franç. Ped. Janv. 1973, 30, n°1, 103-104.

20 - ESCAMILLA R.F. et FORSHAM P.H.
Traitement par hormone de croissance humaine pendant plus de 6 ans. Action du traitement à long terme dans le nanisme hypophysaire.
Calif. Med. Déc. 1971, 115, n°6, 72-76 ( Bibliogr).

21 - FERRANDEZ A., ZACHMANN M., PRADER A. et ILLIG R.
Insuffisance somatotrope isolée chez l'enfant prépubère. Influence de la STH humaine sur la croissance longitudinale le tissu adipeux, la masse et la maturation osseuses.
Helv. paediat. acta. Déc. 1970, 25, n°[illegible], 561-576 (Bibliog).

22 - FERRIER P.E. et STONE E.F. Jr.
Le nanisme hypophysaire familial associé à une selle turcique anormale.
Pédiatrie, Mai 1969, 43, n°5, 855-866, 6 fig. (Bibliogr).

23 - FRANCOIS R., BERTRAND J., HUMBERT G. et RUITON UGLIENGO A.
Le nanisme hypophysaire.
Ann. Péd. (Suppl.Sem.Hôp.Paris) 24 Nov.1960,36, n°54/11 1993/3561-3577/575, 20 fig.(Bibliogr).

24 - FRANCOIS R., FREDERICH A., BERTRAND J., GILLY R. et MORRION-BACHELOT (Mme).
Action de l'hormone de croissance humaine (HGH) sur le nanisme hypophysaire. Etude basée sur les 30 observations publiées dans la littérature et 3 observations personnelles.
Pédiatrie, 1963,18, n°1, 19.93, 7 tabl. (Bibliog).

25 - FRANCOIS R. et BERTRAND J.
Diagnostic et traitement d'un retard de croissance d'origine hypophysaire.
Sem. Méd. (Suppl. Sem.Hôp. Paris) 6 mars 1958, 34,n°9,327-329

26 - FRASIER S.D., WILBURN J.M., et SMITH F.G. Jr.
Nanisme et retard mental. La réponse de l'hormone sérique de croissance à l'hypoglycémie.
J. of Ped., Juil.1970, 77, n°1, 136-138(Bibliogr).

27 - GAJDOS A.
Déficience génétique isolée en hormone de croissance chez l'homme.
Presse Méd. 3 Déc. 1966, 74, n°52, 2689.

28 - GENNES J.L.(de) et ROYER P.
Réévaluation à l'occasion de la révision analytique de 26 cas des aspects biologiques, étiologiques, thérapeutiques et diagnostiques du nanisme hypophysaire.
Ann. Péd.(Suppl.Sem.Hôp.Paris,Juin-Juil.1962, 38, n°31-32 6-7, 1876/P, 380-1900/P.404, 18 Fig.9 tabl.(Bibliogr).

29 - GENNES J.L.(de) KARAME E. et TREGOMAIN J. (de)
Expérience thérapeutique de sept cas de nanisme hypophysaire traités par l'hormone de croissance humaine.
Ann. Endocr. Janv.Fév.1970, 31, n°1, 131-143, 7fig(bibliogr).

30 - GOODMAN HG, GRUMBACH MM and KAPLAN SL
Growth factor and growth hormone II : A comparaison of growth-hormone déficiency and multiple pituitary hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic hypotituitary dawarfism.
New Engalnd. J. Med. 1968, 278, 57

31 - HALL K. et OLIN P.
Nanisme hypophysaire, traitement par hormone de croissance humaine.
Acta paediat. Scand. 1970, Suplı. 206, 73-74 (Bibliogr).

32 - HAWLEY R.R.
Un nain hypophysaire de 67 ans.
J. of Clin. Endocr. Oct. 1963, 23, n°10, 1 [illegible]-1061(Biblio).

33 - HOOFT C. et CASNEUF J.
Nanisme hypophysaire familial.
Helvet. Paed. Acta déc.1966, 21,n°6, 653-659(Bibliogr).

34 - JOB J.C. et Coll.
L'insuffisance isolée et sporadique en hormone de croissance.
Arch. Franç. Péd. Août-sept.1970,27,n°7,713-732,9fig(Imp.Bibl).

35 - JOB J.C. et CAMLORBE P.
Résultats du traitement par l'hormone de croissance humaine dans 12 cas de nanisme hypophysaire.
Ann. Endocr.Janv.Fév.1970,31,n°1, 89-91.

36 - JOB J.C., LEDEUNE C., CAMLORBE P. et ROSSIER A.
Le nanisme par insuffisance hypophysaire sporadique et idiopathique. Etude d'une série de 31 cas.
Arch. Franç. Péd. Fév. 1972,29,n°2,117-133,9fig (Bibliogr).

37 - JOB J.C. et CAMLORBE P.
Nanisme par insuffisance isolée en hormone hypophysaire de croissance.
Rev. Prat. (Paris), 21 fév.1973, 23, n°11, 893-903 (Bibliog).

38 - JOSS E.E., ZUPPINGER K.A., ZAHND G.R. et ROSSI E.
Valeur des tests diagnostiques dans le nanisme hypophysaire ( déficience en hormone de croissance).
Schoiz. Med. Wschr. 2 août 1969, 99, n°31,1122-1123(Texte allemand).

39 - JOSS E., ROSSI E., ZAHND G. et ZUPPINGER K.
Diagnostic biologique du nanisme hypophysaire.
Minerva ped. 13 Oct. 1966, 18, n°30, 1011-1018,7tab.(Biblio).

40 - JOSS E.E., ZUPPINGER KA. et ZAHND G.R.
Moyens diagnostics dans le nanisme hypopituitaire.I -Evaluation de la déficience en STH - réponse plasmatique à l'hypoglycémie induite par l'insuline - effet de HGH sur la rétention nitrogène - test de tolérance à l'insuline et vitesse de croissance.
Helv. Paediat.Acta.Oct. 1970,25, n°4, 371-181(Bibliogr).

41 - JOSSO M., ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G. et SALSAN S.
Renseignements apportés par le dosage radio-immunologique de l'hormone somatotrope plasmatique, à jeun et après administration d'insuline, d'arginine et de glucose per os dans 14 cas de nanisme chez l'enfant. Mise en évidence d'une insuffisance somatotrope isolée dans 2 cas.
Arch. Franç. Ped. Mai 1969, 26, 507-521, 5 tabl.(Bibliogr).

42 - KNORR D. et BUTENANDT O.
Le traitement du nanisme hypophysaire par des stéroïdes anabolisants.
Zschr. Kinderh. 1962, 96, n°4, 489-502, 9fig -(Bibliogr).

43 - KOSOWICZ J.
Notre expérience des nouveaux tests pour le diagnostic des ninismes hypophysaires.
Rev.Franç.Endocr. Janv.Fév.1971,12, n°1, 43-51.

44 - LAMY M.
Génétique Médicale, 1971.

45 - LARON Z., PERTZELAN A., KARP M., KOWADLO-SILBERGELD A. et DAUGHADAY W.H.
Administration d'hormone de croissance au malade atteint de nanisme familial avec hormone de croissance plasmatique immuno-réactive à fort taux. Mesure du facteur de sulfation réponses métaboliques et de croissance linéaire.
J. Clin. Endocr. Août 1971, 33,n°2,332-342,7 tabl(bibliog).

46 - LEMOIGNE Ph. J.M.
L'insuffisance isolée en hormone somatotrope hypophysaire chez l'enfant.
Thèse Paris, 1968, n°1017, 66 pages.

47 - LOESCHKE A.
Croissance et hormone somatotrope. Diagnostic différentiel et traitement du retard de croissance harmonieuse de genèse hypophysaire.
Minerva Med. 15 Déc. 1968,59, n°100,5578-5583 (bibliogr).

48 - MALVAUX P., MAERNHOUDT A. et RISACK M.
Insuffisance en hormone de croissance : étude clinique et métabolique.
Arch. Franç. Péd. Janv. 1973, 30, n°1, 108.

49 - MARTIN M.M. et WILKINS L.
Nanisme hypophysaire : diagnostic et traitement.
J/ Clin. Endocr. Juil. 1958, 18,n°7, 679-693 (Bibliogr).

50 - MERIMEE Th.J. RABI, RIGGS, BURGESS, RIMOIN et Mac KUSICK V.A.
Plasma growth horm after arginine infusion. Clinical experiences. New England. J. Med. 1967, 276, 434

51 - MERIMEE T.J., RABINOWITZ D., RIMOIN D.L. et Mc KUSICK V.A.
Déficience isolée de l'hormone de croissance humaine.
III Sécrétion d'insuline dans le nanisme atéliotique sexuel.
Metabolim, nov. 1968, 17, n°11,1005-1011, 5fig(Bibliogr).

52 - MERIMEE T.J. et Coll.
Déficience isolée de l'hormone de croissance humaine.
IV. Réaction des nains atéliotiques sexuelle à l'hormone de croissance exogène.
Métabolism, nov;1968, 17, n°11, 1012-1018,6fig.(Bibliogr).

53 - MERIMEE T.J.
Etudes du nanisme déficient en hormone de croissance humaine (HGH).Anomalie de type II. Johns Hopk.Med.J.Août 1972,131 n°2, 165-171(bibliogr).

54 - MERIMEE T.J., HOLLANDER W. et FINEBERG S.E.
Etude de l'hyperlipidémie dans la déficience en hormone de croissance humaine.
Metabolism. Nov. 1972, 21, n°11,1053-1[illegible]1(Bibliogr).

55 - MOE P.J.
Nanisme hypophysaire. L'importance du traitement précoce.
Acta pæd.Scand.Juil.19[illegible],57,n°4,36[illegible]-364(Bibliogr).

56 - PARKER ML, MARIZ IK et DAUGHADAY W.H.
Résistance à l'hormone de croissance humaine dans le nanisme pituitaire. Etude clinique et Immunologique. J. of Clin. Endocr. Oct. 1964, 24, n°10, 997-1004 (Bibliogr).

57 - PENNY R. et BLIZZARD RM.
Influence possible de la puberté sur la libération d'hormone de croissance chez trois hommes porteurs de déficience apparente isolée d'hormone de croissance.
J. Clin. Endocr. Janv.1972, 34,n°1,82-84 (Bibliogr).

58 - PICHLER E., RATH F. et WALDHAUSL W.
Niveaux sériques de glucose, d'hormone de croissance et des 11-hydroxy-corticostéroïdes après administration d'insuline hypoglycémie persistante chez le sujet avec déficience en hormone de croissance.
Z. Kinderheilk.,1972, 112, n°1,62-67 (Bibliogr).

59 - PIERRON H., JAQUET Ph., ROUAULT F., COLOMBO R.et ORSINI A.
Le test à l'arginine dans les retards staturaux hypophysaires et idiopathiques. Etude de 32 observations.
Pédiat. Oct-Nov.1971, 26, n°7, 703-721(Bibliogr).

60 - PIERSON M., TABET P., SCHWEITZER (Mme) et GENETET
Déficit en hormone somatotrope. Corrélations cliniques, biologiques et thérapeutiques.
Arch. Franç. Ped. Août-Sept.1972,29, n°7, 778-779.

61 - POPA M., FLOREA I., SIMIONESCU L. et IONESCU V.
Exactitude du test à l'insuline à l'aide du titrage radio-immunologique de l'hormone de croissance humaine dans le nanisme hypophysaire chez III enfants et adolescents normaux et nains. Rev. Roum. End. 1972, 9, n°5, 321-330 (Bibliogr) (Texte anglais).

62 - PRADER A., ILLIG R., SKEZY J. et WAGNER H.
Effet de l'hormone de croissance humaine sur le nanisme hypotuitaire.
Arch. Dis. Child. Déc. 1964, 39, n°20[illegible],535-544, 13 Fig.(Bib.)

63 - PRADER A.
Note sur le nanisme, l'hypopituitarisme et l'hormone de croissance.
Arch. Dis. Child. Juin 1967, 42, n°223, 225-227 (Bibliogr).

64 - PRADER A. et Coll.
Traitement à long terme par hormone de croissance (Raben) à petites doses. Evaluation chez 18 malades avec nanisme hypophysaire. Helvet. Paed. Acta. Oct.1967,22,n°5,423-440(Bibli).

65 - RABEN M.S.
Traitement du nanisme hypophysaire par l'hormone somatotrope humaine. J. Of. Clin. Endocr. Aout. 1958, 18,n°8,901-903(Bib).

66 - RATH F. et WALDHAUSL W.
Examens pour la mise en évidence du nanisme hypophysaire. Helvet. Paed. Acta. Juin 1969,24,n°3, 311-322 (Bibliogr).

67 - RAYNER PH.N., HUBBLE DV et BROWN GA.
Hereditary isolabed growth hormon déficiency.Intern, symposium of growth horm Milan sept. 1967, Excerpta Medica; Edit.Amsterdam.

68 - RIMOIN DL., NEIL R. SCHIMKE MD
Genetic disorders of the endocrine glands. St Louis 1971.

69 - RIMOIN DL. THOMAS J. MERIMEE; RABINOWITZ D. and VA Mac KUSICK
Genetic aspects of clinical endocrinology.
Recent Progress in hormone research, tome 24, 1968.

70 - RIMOIN DL, MERIMEE TJ. et Mc KUSICK V.A.
Déficience en hormone de croissance chez l'homme. Défaut isolé à hérédité récessive. Science, 17 Juin 1966, 152,1635, in Internat Med. Sept, 1966, 82, n°9, 458-459.

71 - ROOT AW., BONGIOVANNI AM. et EBERLEIN WR.
Diagnostic et traitement du retard de croissance. Référence particulière au problème de l'hypopituitarisme.
J. Ped. Mai 1971, 78;n°5, 737-753,7 tab.(Bibliogr).

72 - ROSENBLOCH AL. SMITH DW. et LOEB DG.
Les performances scolaires des enfants de petite taille avec hypopituitarisme. J. of Ped.Déc. 1966, 69, n°6, 1131-1133.

73 - ROYER P. et GENNES J.L.
Nanismes d'origine neuro-hypophysaire a) Réévaluation des signes cliniques et biologiques.
Ann. Endocr. Sept-Oct. 1961, 22, n°5, 611-616.

74 - ROYER P.
Hormone de croissance d'origine humaine et traitement du nanisme hypothaloma-hypophysaire.
Bruxelles méd. 13 fév. 1966, 46, n°7, 167-175.

75 - ROYER P., RAPPAPORT R., GABILAN J.C. et BONNICI F.
Manifestations hypoglycémiques initiales dans une forme familiale de défaut isolé en somathormone.
Ann. Péd.(Suppl. Sem.Hôp.Paris) 2 nov. 1970, 46, n°44/11, 2896/P, 828-2904/P 836, 5 fig (Bibliogr).

76 - ROYER P.
Nanisme d'origine neuro-hypophysaire b) activités comparées de l'hormone de croissance humaine et d'une hormone de croissance bovine despécifiée dans deux cas de nanisme hypophysaire.
Ann. Endocr. Sept -Oct. 1961, 22, n°5, 617-620

77 - ROYER P., RAPPAPORT R., ELSAIR J., CIRIC S. et CACHIN O.
Activités comparées de l'hormone de croissance humaine et des anabolisants de synthèse sur la vitesse de croissance dans le nanisme hypophysaire - hypothalamus.
Ann. Endocr. Janv. Fev. 1970, 31, n°1, 121-130(Bibliogr).

78 - RUBINSTEIN E.
Comportement de la glycémie et des acides gras libres plasmatiques après insuline chez des enfants de différents âges et dans le nanisme hypophysaire.
Arch.Kinderh. 1969, 178,n°2, 168-179, 12 fig.(Bibliog(Résumé français).

79 - RUITTON-UGLIENGO A.(Mme) BARATON G., TELL G, DAVID L. et DAVID M.
Etude de l'insulinémie plasmatique au cours de l'hyperglycémie provoquée orale chez des sujets présentant un déficit en G.H.
Ann. Endocr.(Paris) Sept-Oct.1972,33, n°5, 531-533.

80 - SCHRODER KE., SCHLEYER M, HOMOKI J., TELLER W. et PFEIFFER EF.
Résultats du traitement du nanisme hypophysaire par petites doses d'hormone de croissance humaine.
Dtsch. Med. Wschr. 1er Déc.1972,97, n°48,1849-1853(Bibliogr).

81 - SCHWENK A. et GEISEN K.
Traitement du nanisme hypophysaire.
Mschr. Kinderh. Juin 1970, 118, n°6, 240-243 (Bibliogr).

82 - SEIP M. et TRYGSTAD O.
Expériences avec l'hormone de croissance humaine dans le nanisme hypophysaire.
Acta paed. scand. Mai 1966,35, n°3, 287-293 (Bibliogr).

83 - SEIP M., VAN DER HAGEN CB. et TRYGSTAD O.
Nanisme hypophysaire héréditaire avec puberté spontanée.
Arch. Dis. Cal. Fev. 1968, 43, n°227, 47-52(Bibliogr).

84 - SHEIKHOLISLAM BM. et STEMPFEL RS Jr.
Déficience héréditaire isolée de somatotropine : action de l'administration d'hormone de croissance.
Péd. Mars 1972, 49, n°3, 362-374, 11 fig ( Bibliogr).

85 - SIZONENKO PC. et JOB JC.
Epreuves de stimulation par l'insuline et par l'arginine dans la fonction STH de l'enfant.
Ann. Endocr. n°1, Janv-Fev. 1970, Tome 31.

86 - SOYKA LF., BODE HH., CRAWFORD JD ET FLYNN FJ Jr.
Action du traitement prolongé par hormone de croissance pour nanisme chez des enfats présentant une déficience en hormone de croissance. J. Of Clin. Endocr. Janv. 1970, 30, n°1, 1-14 7 Tabl.(Bibliogr).

87 - TELL G., RUITTON-UGLIENGO A. DAVID M. ET DAVID L.
Etude de l'insulinémie au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par la bouche chez des enfants présentant un déficit en hormone de croissance.
Arch. Franç. Pad. Juin-Juil.1972,29, n°6, 677.

88 - THIEDEYNE M.
Purification. Propriétés physico-chimiques et structure de l'hormone de croissance humaine.
Ann. Endocr. Janv.Fév. 1970, n°1, tome31.

89 - THIBAULT P.
Traitement de nanismes hypophysaires de l'hormone de croissance. Presse med. 27 mars 1965, 73, n°16, 912.

90 - TRYGSTAD O. et SEIP M.
Nanisme pituitaire héréditaire traité par l'hormone de croissance humaine. Acta Paed. Nov.1964, 53, n°6, 527-532 (Bibliogr).

91 - TRYGSTAD O.
L'hormone de croissance humaine et le retard de croissance par hypopituitarisme.
Acta paed. scand.Juil. 1969, 58, n°4, 407-419, 5tab.(Biblio).

92 - TRYGSTAD O.
Test de tolérance à l'insuline-glucose dans les retards de croissance hypophysaire.
Arch. Dis. Child. Oct. 1965, 40, n°213,508-512, 6tab.(Bibl).

93 - WELLER
Le traitement du nanisme hypophysaire avec hypogénitalisme par les gonadotrophines chorioniques.
Ther. Gegenw. sept.1953, 92, n°9, 333-335.

94 - WILBER J.F. et ODELL WD.
Hypoglycémie et nanisme associés avec déficience isolée en hormone de croissance.
Metabolism, mai 1965, 14, n°5, 590-597 (Bibliogr).

95 - YOULTON R., KAPLAN SL., GRUMBACK MM.
Growth and growth horm. Limitations of the growth horm. reponse to insuline and arginine and of the immunoreactive insulin repponse to arginine in the assessment of growth hormone deficiency in children. Pediatrics 1969, 43, 989.

96 - ZURBRUGG RP et JOSS E.E
Moyens diagnostics dans le nanisme hypopituitaire. II Evaluation de la déficience d'ACTH : test à la métopirone - oscillation quotidienne du cortisol plasmatique et sa réponse à l'ACTH exogène, lysine-vasopressine, hypoglycémie induite par l'insuline et anesthésie générale.
Helv. paediat. Acta. Oct.1970,25, n°4, 382-396, 12 Fig.(Bibl.)

97 -ZYCHOWICZ C.
L'hérédité dans l'étiopathogénie du nanisme hypophysaire.
Polski Tygod. Lek. 1964, 19, n°20, 745-747 (Bibliogr).